

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
399 PASEO PABLO DE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen über
den Haptoglobinblutspiegel
und seine Beziehungen zu
verschiedenen Plasmaeiweißfraktionen und
der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bei Rheumatikern

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

JOCHEN GEYER

aus Pößneck

München 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen über den Haptoglobinblutspiegel
und seine Beziehungen zu verschiedenen Plasmaeiweißfraktionen
und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bei Rheumatikern

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität

zu München

vorgelegt

von

Jochen Geyer

aus

Pößneck

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Referent: Priv. Doz. Dr. med. H. Mathies
Korreferent: Professor Dr. Walter Seitz
Dekan: Professor Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1965

INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
A Einleitung	5
B Eigene Untersuchungen	25
I. Auswahl des Untersuchungsgutes	25
II. Methodik	26
a) Haptoglobinbestimmung quantitativ und qualitativ	26
b) alpha-2-Globulinbestimmung und Gesamteiweiß	33
c) Fibrinogenbestimmung	39
d) Die Senkungsreaktion	43
III. Ergebnisse	44
C Statistische Auswertung der Ergebnisse	55
D Diskussion	66
E Zusammenfassung	75
F Literatur	77

1. Die Bedeutung der ...

2. ...

3. ...

4. ...

5. Meinen Freunden gewidmet

6. ...

7. ...

8. ...

9. ...

10. ...

11. ...

12. ...

13. ...

14. ...

15. ...

16. ...

17. ...

18. ...

19. ...

20. ...

21. ...

22. ...

23. ...

24. ...

25. ...

A. EINLEITUNG

Die heutigen Kenntnisse von den Plasmaproteinen und deren qualitativen und quantitativen Veränderungen unter pathologischen Verhältnissen weisen auf enge Beziehungen zwischen dem aktiven Mesenchym und dem humoralen Geschehen hin. Art und Ausmaß der reaktiven Dysproteinämie erlauben Rückschlüsse auf den Funktionszustand des Mesenchyms. Klinisch manifestieren sich entzündliche und degenerative Veränderungen an der Bindegewebsgrundsubstanz mit der bekannten Symptomatik des rheumatischen Formenkreises. Hinsichtlich der unterschiedlichen Pathogenese, Prognose und Therapie verlangt die Vielfalt rheumatischer Erkrankungen verfeinerte differentialdiagnostische Möglichkeiten, denn auch hier gilt die Erkenntnis "qui bene diagnostica, bene medebitur". Neben der Röntgendiagnostik hat die Plasmaproteinforschung im Zuge der Entwicklung neuer Laboratoriumsmethoden einen wesentlichen Beitrag zur Kenntnis rheumatischer Krankheiten geleistet. Sie stützt sich vor allem auf Resultate der Gesamteiweißbestimmung, elektrophoretische und immunoelektrophoretische Fraktionierung, den Rheumafaktornachweis und die in letzter Zeit bekannt gewordene Haptoglobinbestimmung.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, aus den Resultaten der Plasmaanalyse von Rheumatikerblutproben mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Beobachtungsgrößen mit mathematisch-statistischen Methoden aufzuzeigen und ihre Bewertung bei der Beurteilung rheumatischer Krankheitsbilder kritisch hervorzuheben. Die Fragestellung ergibt sich aus den einschlägigen Hypothesen über den Metabolismus des Haptoglobins im Zusammenhang mit den Veränderungen im Bindegewebe und tatsächlich in der Literatur beschriebenen Korrelationen zwischen Haptoglobin und verschiedenen Plasmaeiweißfraktionen unter Einschluß der BKS.

Das Haptoglobin hat seit seiner Entdeckung durch POLONOVSKI und JAYLE (97) im Jahre 1938 in Paris ein starkes Interesse der Grundlagenforschung zuerst im Ausland gefunden. Im deutschen Sprachraum wurde die Haptoglobinbestimmung nach einer Mitteilung von KAHLISCH-KÖNNER (63)

erst im Herbst 1959 aus skandinavischem Schrifttum zunächst in der forensischen, dann auch in der klinischen Medizin bekannt.

Inzwischen konnte Haptoglobin in seinen chemischen, physikalischen und genetischen Eigenschaften weitgehend determiniert werden. Einzelheiten sind in zusammenfassenden Arbeiten bei MATHIES u. Mitarb. (80), BAITSCH u. LIEBRICH (7, 8), SCHUMACHER u. SCHLUMBERGER (115) neuerdings ausführlich beschrieben worden. Hier steht die auf Hypothesen basierende Frage nach Herkunft, Metabolismus und Regulierung des Haptoglobins im Zusammenhang mit anderen Plasmaeweißfraktionen im Vordergrund, die ein weites Feld an Problematik erschließt. Bevor diese anhand der Literatur herausgestellt und mit eigenen statistischen Untersuchungen diskutiert werden soll, sei hier die Beschreibung der wesentlichen Fakten des Haptoglobins, des alpha-2-Globulins, Fibrinogens und der BKS für das weitere Verständnis der Ausführungen vorausgestellt.

Haptoglobin erhielt seinen Namen aufgrund seines Bindungsvermögens gegenüber Hämoglobin, mit dem es einen Komplex bildet, der eine höhere Peroxydaseaktivität entwickelt als das Hämoglobin allein. POLONOVSKI und JAYLE (97) fanden zwischen den beiden Komplexbildnern stöchiometrische Beziehungen, auf denen die später beschriebene quantitative Bestimmungsmethode des Haptoglobins beruht. Die unterschiedliche Löslichkeit in Ammoniumsulfat wies auf die inhomogene Haptoglobinbeschaffenheit hin.

Mit Hilfe der von SMITHIES (121) eingeführten Stärkegelelektrophorese ließ sich die zur Hämoglobinbindung fähige Fraktion in drei Typen differenzieren (122, 125). Während der Typ 1-1 aus einer einzigen Komponente besteht, kann man beim Typ 2-1 3 bis 4 Komponenten, beim Typ 2-2 dagegen 5 bis 6 Komponenten mit unterschiedlicher anodischer Beweglichkeit unterscheiden. Die schnell bewegliche Komponente, die - wie Ultrazentrifugenuntersuchungen bestätigen konnten (12) - nur bei den Typen 1-1 und 2-1 vorkommt, hat ein Molekulargewicht von 85000, die Komponente der Typen 2-1 und 2-2 weisen Molekulargewichte von doppelter und vielfacher Höhe auf.

Die verschiedenen Haptoglobintypen werden von SMITHIES und WOLKER (125/126) in Erweiterung einer Theorie von ALLISON (2) (Abb. 1) als phänotypischer Ausdruck zweier Genotypen angesehen, die durch autosomale allele Gene Haptoglobin¹ und Haptoglobin² vererbt werden.

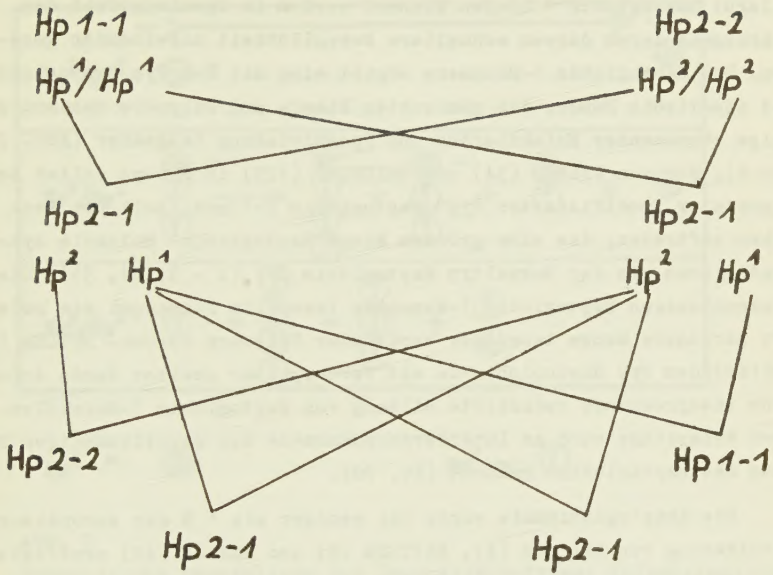


Abb. 1

Vererbungsschema der Haptoglobintypen (nach ALLISON, 2)

Die Proteinmoleküle des Haptoglobins sind über Bindungsglieder miteinander verknüpft. Das unter dem Einfluß des Gens Haptoglobin¹ gebildete Proteinmolekül Haptoglobin 1 besitzt nur eine Bindungsstelle, verbindet sich aber nicht mit seinesgleichen. Deswegen bleiben die vom Genotyp Haptoglobin¹/Haptoglobin¹ stammenden Proteinmoleküle Haptoglobin 1 monomer. Phänotypisch läßt sich daher nur eine einzige Haptoglobin-Bande im Stärkegel nachweisen.

Der durch die Haptoglobin²/Haptoglobin²-Homozygoten determinierte Typ Haptoglobin 2-2 besteht aus Proteinmolekülen Haptoglobin 2, die im Gegensatz zu den Molekülen Haptoglobin 1 eine zusätzliche Bindungsvalenz aufweisen, die sie befähigt, reine Haptoglobin 2-Dimere, Trimere und Polymere zu bilden. In der Stärkegelelektrophorese trennen sie sich in verschiedene Banden auf, die gegen den Ursprung zu schwächer

werden, da höhere Polymere in geringerer Menge vorhanden sind. Die gemischten Polymere des Phänotyps Haptoglobin 2-1, die nur je ein Molekül Haptoglobin 1 binden können, werden im Spannungsfeld des Stärkegels durch dessen schnellere Beweglichkeit auseinander gezogen. Das Haptoglobin 1-Monomere ergibt eine mit dem Typ Haptoglobin 1-1 identische Bande, die gemischten Dimere und Polymere wandern infolge zunehmender Molekülgröße und Positivladung langsamer (Abb. 2 und 6). Ein von GIBLET (34) und SMITHIES (123) in Europa selten beobachteter "modifizierter Typ" Haptoglobin 2-1 mod. soll bei Menschen auftreten, die eine größere Menge Haptoglobin¹ Moleküle synthetisieren als der Normaltyp Haptoglobin 2-1 (2 - 5; 41, 35). Die überschüssigen Haptoglobin 1-Monomere lassen im Stärkegel die relativ geringere Menge langsamer wandernder Polymere zurück. BÜTLER (18) erklärt den Typ Haptoglobin-Ca mit verdoppelter zweiter Bande durch eine entsprechende reduzierte Bildung von Haptoglobin 1-Molekülen. Es wird allerdings auch an Interferenzphänomene bei unvollständiger Sättigung des Haptoglobins gedacht (69, 70).

Die Ahaptoglobinämie wurde bei weniger als 1 % der europäischen Bevölkerung von ALLISON (4), BAITSCH (8) und HARRIS (42) ermittelt. Bei afrikanischen Negern soll sie weitaus häufiger, bei amerikanischen Negern nach GIBLET (34) seltener vorkommen.

Die Ansichten über die Genese der Ahaptoglobinämie sind uneinheitlich. Ein Teil der Fälle wird mit einem übermäßigen Verbrauch des Haptoglobins bei hämolytischen Prozessen erklärt (17, 92). Ahaptoglobinämie im Rahmen der bekannten Defektdysproteinämie wird von BAITSCH (8) diskutiert, ohne daß jedoch Beweise erbracht worden sind. Schließlich wird von GALATIUS-JENSEN (32, 33) bei der erblichen Form der Gruppe Haptoglobin O-O das Fehlen des Haptoglobins dadurch erklärt, daß ein rezessives Suppressor-Gen die Haptoglobinsynthese hemmen soll. Auch Umweltfaktoren sollen bei der Genese von Haptoglobin O-O mitspielen (11).

Seltene atypische Muster werden bei niedriger Haptoglobinkonzentration als sogenannte "weak-Muster" beobachtet, denen der Johnson-Typ mit fehlender zweiter Bande (7, 124) und möglicherweise der von BLUMBERG, ALLISON und GARRY (14) beschriebene Typ f nahestehen.

Die Erbhypothese der Haptoglobintypen war für die forensische Medizin von relevanter Bedeutung. Die theoretische Ausschluß-Chance für Nichtväter im Vaterschaftsgutachten erhöhte sich allein durch das Haptoglobinsystem um 18 % (JUNGWIRTH, 62).

Umfangreichere Untersuchungen der Haptoglobintypen (8, 9, 118, 134)

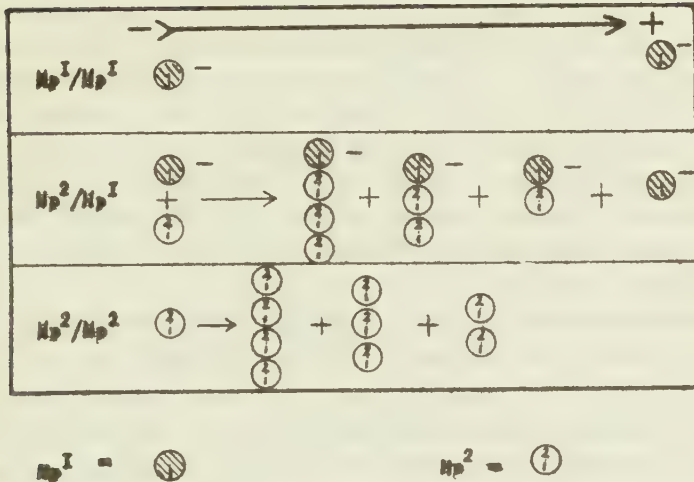


Abb. 2

Schematische Darstellung der Haptoglobin-Typen. Polymerisationsart der Haptoglobin-Moleküle und ihre relative Beweglichkeit in Stärkegelelen. Die Moleküle sind linear gezeichnet.

ergaben zum Teil sehr große Abweichungen in der Typenverteilung in den verschiedenen Ländern und Bevölkerungsgruppen, die innerhalb kleinerer Gebiete auf siedlungs- und bevölkerungsgeschichtliche Einflüsse zurückgeführt werden (8, 134). Die von MATHIES, SCHLEIFER und LIEBRICH (79) an 299 Seren aus dem oberbayerischen Raum gefundene Typenverteilung liegt bei 16,4 % für Haptoglobin 1-1, bei 49,8 % für Haptoglobin 2-1 und bei 33,8 % für Haptoglobin 2-2 mit einer Genfrequenz von 0,413.

Zum Hämoglobin hat Haptoglobin eine sehr starke Affinität, so daß der Komplex unter physiologischen Verhältnissen praktisch undissoziiert ist. Die Art der Bindung ist noch nicht eindeutig geklärt. Die Tatsache, daß Co-Hämoglobin, Methämoglobin, CN-Hämoglobin, Oxyhämoglobin und reduziertes Hämoglobin in gleichem Maße von Haptoglobin gebunden werden, schließt die Hämoglobin-Gruppe als Bindungsteil sicher aus. Dafür spricht auch, daß Hämatin von Haptoglobin nicht gebunden wird. S-S-Brücken sind bei der Bindungsreaktion nicht beteiligt, denn Haptoglobin verfügt über keine freien SH-Gruppen (99).

Ob es sich um Bindungen zwischen Aminogruppen des Hämoglobins und Carboxylgruppen des Haptoglobins (102), um Ionenbindungen zwischen sauren Gruppen des Haptoglobins und basische Gruppen des Hämoglobins (98) oder um van der Waal'sche Kräfte zwischen sich aneinanderlagernden Oberflächen (10) oder um Bindungsreaktionen des Kohlenhydratanteils des Haptoglobins mit dem Hämoglobin handelt (98), wird gegenwärtig diskutiert. Der Komplex des Haptoglobins 1-1 besteht aus einem Molekül Haptoglobin vom Molekulargewicht 85000 und einem Molekül Hämoglobin. Die Typen 2-1 und 2-2 sollen aus einem Molekül Haptoglobin vom Molekulargewicht von ca. 160000 und zwei Molekülen Hämoglobin bestehen (114, 115, 110).

Menschliches Haptoglobin zeigt zum Hämoglobin verschiedener Tierarten, wie Pferd, Rind und Hund, die gleiche Affinität wie zu humanem Hämoglobin (19, 49), dagegen keine Bindungstendenz zu Myoglobin (48).

Die Peroxydaseaktivität des Komplexes geht vom Hämoglobin aus. Sie erfüllt jedoch nicht alle an eine echte Peroxydasereaktion zu stellenden Bedingungen, weil die Aktivität nicht eine lineare, sondern eine exponentielle Funktion der Hämoglobinkonzentration ist. Sie wird deshalb als Pseudoperoxydasereaktion (60) abgegrenzt.

Eine wichtige Funktion übernimmt das Haptoglobin in der Regulierung des Hämoglobinspiegels, indem das im Plasma gelöste Hämoglobin an Haptoglobin gebunden wird (72). Die Haptoglobinbindung schützt die Nierentubuli gegen die toxische Wirkung des ausgeschiedenen Hämoglobins und verhindert damit Hämoglobin- und Eisenverluste bei hämolytischen Prozessen, denn die Glomerulumkapillaren sind für den Komplex undurchlässig.

Hämoglobinurie tritt erst dann auf, wenn alles Haptoglobin durch das freiwerdende Hämoglobin verbraucht ist. Der Hämoglobin-Haptoglobinkomplex soll durch Aufnahme in das Reticuloendotheliale System mit einer Quote von etwa 0,3 - 0,8 g/Stunde rasch aus dem Kreislauf eliminiert werden. Ein vollständiges Verschwinden des Haptoglobins deutet auf eine hämolytische Anämie hin, eine subklinische Hämolyse zeigt sich in einer Verminderung des Haptoglobinspiegels an.

NYMAN (91) nimmt an, daß Haptoglobin auch als Vitamin B₁₂-Vehikulum fungiert. Eine besondere biologische Funktion des Haptoglobins wird von LAURELL (72) bezweifelt, da Individuen mit Ahaptoglobinämie ohne Beeinträchtigung lebensfähig sind.

In seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften ist Haptoglobin weitgehend determiniert. Haptoglobin vom Typ 1-1 hat seinen isoelektrischen Punkt bei $\text{pH} 4,1$; eine elektrophoretische Beweglichkeit von $3,3 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ sek.}^{-1}$, eine Sedimentation von $4,2 \text{ S}_{20, \text{w}} \cdot 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{sek. dyn}$, eine Diffusion von $4,7 \text{ D}_{20} \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sek.}$ und ein Molekulargewicht von 85000 (Angaben nach JAYLE und CONAS, 60).

Chemisch unterscheidet sich der Typ 2-2 vom Typ 1-1 nicht (16, 53, 54). Die Analyse des rein dargestellten Typs 1-1 ergab als Bestandteile Protein, Glucosamin, Galactose, Mannose, Hexosen, Schwefel und eine gegenüber dem Typ 2-2 etwas größere Menge Acetylneuraminsäure. In 0,6 n Perchlorsäure sind alle Typen löslich und gehören damit nach WINZELER (141) per definitionem zu den perchlorsäurelöslichen Mucoproteiden des Serums.

In der freien, der Papier- und der Agargel-Elektrophorese wandert das Haptoglobin mit den alpha-2-Globulinen (45, 102). Diese inhomogene Globulinfraktion setzt sich neben Haptoglobin noch aus alpha-2-Makroglobulin, alpha-2-Lipoproteinen, Coeruloplasmin und einigen noch nicht genau definierten Glykoproteinen zusammen (Abb. 3). Den Hauptanteil der alpha-2-Globuline stellt nach SCHULTZE (111) das alpha-2-Makroglobulin mit 250 - 350 mg %, dann folgen die alpha-2-Lipoproteine mit 130 - 200 mg %, einige niedermolekulare Glycoproteine mit ca. 140 mg % und das etwas variablere Coeruloplasmin mit 30 mg %.

Der Anteil des Haptoglobins an der alpha-2-Globulinfraktion bei Gesunden wird unterschiedlich angegeben. In der Literatur sind prozentuale Anteile von 24,2 % bei NYMAN (92), 21,1 % (115) bzw. von bis zu 23,9 % (79) zu finden. Schwankungen des Haptoglobinspiegels gehen nicht unbedingt mit der alpha-2-Globulinfraktion parallel. JAYLE und BOUSSIER (56) fanden, daß ein Haptoglobinanstieg auf das Doppelte noch in den Bereich der physiologischen Schwankungsbreite der alpha-2-Globuline fallen kann. Von anderer Seite wird jedoch beschrieben (113, 114), daß die bei traumatischer Gewebsschädigung gefundene alpha-2-Globulinvermehrung weitgehend durch eine Haptoglobinspiegelsteigerung bedingt ist. Während die Norm des Haptoglobinspiegels von JAYLE (55) mit $74 \pm 31 \text{ mg } \%$, von ALLISON (4) mit $130 \pm 36 \text{ mg } \%$ und von SCHUMACHER und SCHLUMBERGER (113) mit 120 mg % angegeben wird, geht eine Haptoglobinvermehrung bis auf 600 mg % mit einer alpha-2-Globulin-Erhöhung bis auf 22 - 24 % der gesamten Serumproteine einher. Das Verhältnis von Haptoglobin zu Nicht-haptoglobin-alpha-2-Globulinen verschiebt sich

index, der in der Literatur als Maßzahl der Haptoglobinkonzentration eingeführt ist, bzw. zwischen dem Haptoglobindex und der absoluten Menge als auch dem prozentualen Anteil des alpha-2-Globulins am Gesamteiweiß bestehen. Außer den bei reaktiver alpha-Globulinvermehrung hauptsächlich beteiligten alpha-2-Globulinen tritt auch eine allerdings geringfügige Zunahme der alpha-1-Globuline auf, die im wesentlichen auf einer Zunahme des Orosomukoids, eines alpha-1-Glykoproteins, beruhen soll (59) und bis auf das Dreifache des Normalwertes (90 mg %) betragen kann.

Die Regulierung der Seromukoide wird von mehreren, teils noch unbekannten Faktoren übernommen. Physiologischerweise scheint bei Frauen eine Cyclusabhängigkeit zu bestehen. Androgene sollen den Haptoglobinspiegel erhöhen, Östrogene ihn senken (131,15). Damit könnten die unterschiedlichen Normalwerte bei Frauen 90 ± 30 mg %) und Männern (113 ± 43 mg %) erklärt sein. Bei Neugeborenen ist der Haptoglobinspiegel nur in seltenen Fällen nachzuweisen (5, 96, 133). Nach KAHLISCH-KÖNNER (63) ist die Bestimmung der Haptoglobintypen allerdings gegen Ende der ersten Lebenswoche bereits möglich. Unterschiede in der physiologischen Streuung des Spiegels bei Kindern und Erwachsenen sind nicht festzustellen. JAYLE und BOUSSIER (55) glaubten ein Ansteigen des Haptoglobins mit zunehmendem Alter beobachten zu können, was aber von NYMAN (92) nicht als gesichert angesehen wird.

Von weitaus größerer Bedeutung sind Haptoglobinerhöhungen unter pathologischen Verhältnissen. Alle Krankheiten mit gesteigertem Gewebsabbau oder -umbau, akute und chronische Infektionskrankheiten sowie entzündlich-nekrotisierende und neoplastische Prozesse, gehen mit einer Erhöhung des Serumhaptoglobins einher. Bei akuten Infektionskrankheiten sollen Korrelationen zwischen Haptoglobin, Fibrinogen und Orosomukoid bestehen (92). Im einzelnen werden Haptoglobinerhöhungen bei Pneumonien, Masern, Diphtherie, Meningitis, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Lipoidnephrose, chronischer Nephritis, Pyelonephritis und Lungentuberkulose beobachtet (92). Affaktionen des Bindegewebes der Lungen, der Knochen und der Herzmuskulatur gehen interessanterweise mit sehr viel höheren Haptoglobinwerten einher als solche des Hirngewebes, der Meningen und der Lymphknoten (NYMAN, 92). JAYLE und BOUSSIER (53) dehnen Haptoglobinerhöhungen auf alle Formen des Stress aus. Bei Carcinomen wird meist erst in fortgeschrittenen Stadien eine Haptoglobinerhöhung beobachtet, so bei fieberhaften Begleitreaktionen, Infiltrationen des

Skelettsystems oder der Lungen. Zur Diagnostik des Frühstadiums carcinomatöser Erkrankungen kann die Haptoglobinbestimmung danach keinen Beitrag leisten. Auch bei Pannmyelopathie wurden erniedrigte Werte beobachtet (8).

NYMAN (92) hat die Verhältnisse des Haptoglobins bei Lebererkrankungen eingehend untersucht. Als Fazit wurden bei akuten hepatocellulären Prozessen erniedrigte oder normale, bei chronischen Hepatopathien meist nicht erniedrigte Werte gefunden. Es wurden in diesen Fällen erhebliche individuelle Schwankungen beobachtet. Akute und subchronische Gallenwegsaffektionen und besonders stauungsbedingte Ikterusformen waren durch erhöhte Werte charakterisiert. Dabei sollen Beziehungen zwischen Haptoglobinwerten, der Schwere des Ikterus, der Dauer und des Grades der hepatocellulären Affektionen bestehen (93).

Die Konzentration der Nicht-Haptoglobinfractionen im alpha-2-Globulinbereich ist bei akuten und chronischen hepatocellulären- und Gallengangsaffektionen im allgemeinen erhöht. Diese Erhöhung wird zum Teil der Vermehrung des alpha-2-Makroglobulins zugesprochen.

Während die Haptoglobinverminderung bei manchen Hepatopathien auf einen gestörten Östrogenstoffwechsel oder eine herabgesetzte Syntheseleistung der eingeschränkten Leberfunktion beruhen mag, ist das Verschwinden von Haptoglobin bei hämolytischen Prozessen (71, 74, 90, 93) sehr wahrscheinlich auf einen Verbrauch von Haptoglobin zur Hämoglobinbindung zurückzuführen. Mittels Papierelektrophorese konnten LAURELL und NYMAN (73) nachweisen, daß nach intravenöser Verabfolgung von Hämoglobin nicht nur das freie Haptoglobin vermindert gefunden wird, sondern auch die papierelektrophoretischen alpha-2-Globuline absinken. Obgleich der Haptoglobin-Hämoglobinkomplex aus dem Blut verschwindet, wird er nicht via Niere ausgeschieden. STEINBUCH, BLATRIX und RENGE (130) fanden nach intravenöser Injektion von Haptoglobin-Hämoglobinkomplex histochemisch peroxydaseaktive Ablagerungen in Kaninchen-Nieren. Allerdings konnten bei schweren Renopathien niedermolekulare Haptoglobintypen 1-1 und 2-1 im Urin nachgewiesen werden, was bei dem Typ 2-2 mit höherem Molekulargewicht niemals vorkam. (78).

Die Hinweise von JAYLE und BOUSSIER (53) auf Haptoglobinspiegelsteigerungen bei den sogenannten Kollagenkrankheiten heben den Wert der Haptoglobinbestimmung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises hervor. Nach neueren Untersuchungen von KLUTHE und MÜLLER (65) ist der Haptoglobinspiegel bei chronischer Polyarthrit und bei Morbus Bechterew zum Teil stark erhöht. Diese Untersuchungen konnten von

MATHIES, SCHLEIFER und SCHATTENKIRCHNER (80, 79) bestätigt werden. Selbst bei Fällen mit reiner Arthrose wurden Haptoglobinerhöhungen gefunden (79), vor allem aber bei den Fällen, die entzündliche Begleitreaktionen und eine tiefgreifende Beteiligung bindegeweblicher Elemente vermuten ließen.

Diese auffällige Konkordanz von Haptoglobinvermehrung im Plasma und Vorgängen im Bindegewebe sowie der Nachweis, daß Mucoproteine, deren Hauptbestandteil Haptoglobin ausmacht, für die Synthese kollagener Fibrillen von Bedeutung sind (37, 111, 128), scheint der Frage des Metabolismus des Haptoglobins von der Seite der Grundsubstanz näherzukommen. JAYLE und BOUSSIER (53) stellten eine Hypothese über Ursprung und Schicksal des Haptoglobinmoleküls im Organismus auf, die von der Beobachtung ausgeht, daß zwischen Haptoglobin, Fibrinogen, dem Orosomukoid und dem Aufbau und Umsatz von Polysacchariden des Bindegewebes Beziehungen bestehen. Nach dieser Hypothese (Abb. 4a) synthetisieren Fibrocyten das Haptoglobin, von dem ein Teil in die Grundsubstanz des kollagenen Bindegewebes eingelagert werden soll und das unter Depolymerisation der Grundsubstanz durch Hyaluronidase wieder freigesetzt werden kann. Das so wieder in die Blutbahn entlassene und zusammen mit dem von den Fibrozyten im Überschuß produzierte Haptoglobin soll dann in der Leber in zwei Teile aufgespalten werden: der kohlenhydratärmere Teil des Moleküls soll zu Fibrinogen polymerisiert werden, der andere, kohlenhydratreichere Teil soll das Orosomukoid darstellen. Die vermutete Korrelation zwischen Haptoglobin und Orosomukoid konnten jedoch JAYLE, SERPICELLI und ROBERT (58) nicht sichern. Die Korrelation zwischen Haptoglobin und der mittels der BKS gemessenen Fibrinogenkonzentration muß nach den Versuchen von RUHENSTROTH-BAUER (106) angezweifelt werden. Diese Zusammenhänge zu überprüfen, ist ein Teil der Fragestellung dieser Arbeit.

SONNET's Hypothese (127) geht davon aus, daß Neuraminsäure und Fucose als wesentliche Bausteine des Haptoglobins im Gegensatz zur Proteinkomponente des alpha-2-Globulins in der Leber nicht synthetisiert werden können (Abb. 4b). Die Proteinkomponente der Seromukoide soll daher in der Leber, die Kohlenhydratkomponente im kollagenen Bindegewebe entstehen, wobei ein Teil des Proteinanteils der Haptoglobinmoleküle zum Fibrinogen polymerisieren kann.

Neuerdings neigen KLUTHE (64) und andere (113, 138, 120) dazu, die Synthese ausschließlich dem Aufgabenbereich der Leber zuzuschreiben.

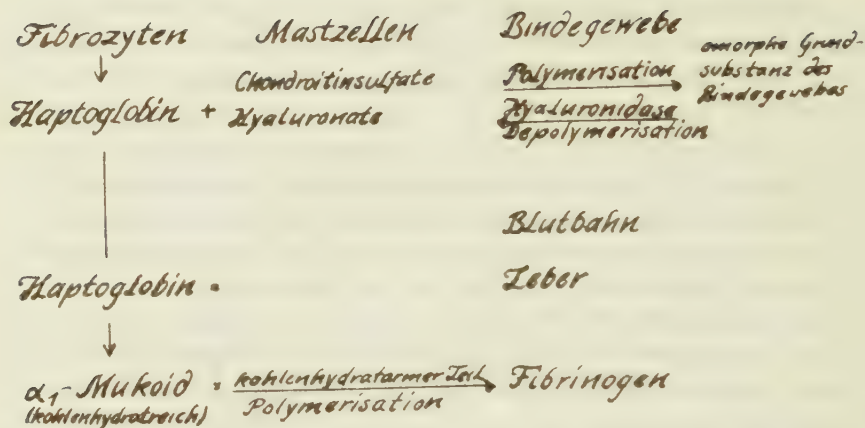


Abb. 4a) Schematische Darstellung der Theorien über die Beziehung zwischen Haptoglobin, Bindegewebe und Fibrinogen.

1. Hypothese nach JAYLE und BOUSSIER

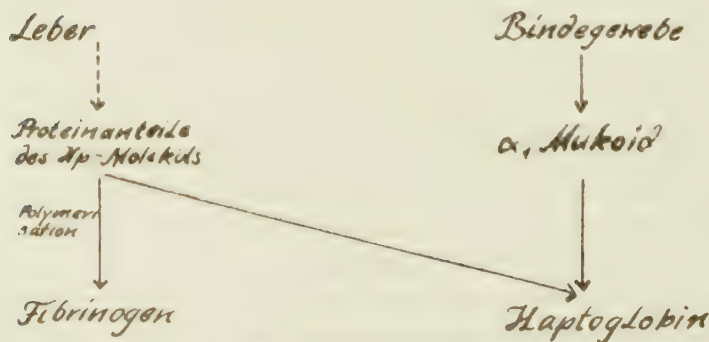


Abb. 4b) 2. Hypothese nach SONNET

Diese Annahme stützt sich auf die Tatsache, daß der in der Hauptsache durch Haptoglobin bestimmte Mucoproteinspiegel bei Lebererkrankungen vermindert gefunden wird (40a). Eine weitere Stütze dieser Ansicht wird in dem Effekt gesehen, daß die raschere Haptoglobinsynthese gegen-

über anderen Serumproteinen nach Ausbluten von Kaninchen bei Störung der Leberparenchymfunktion infolge Intoxikation ausbleibt (138).

Die Vermehrung der Glykoproteine im Plasma wird als eine Antwort auf die entzündliche und eventuell nekrotische Gewebsläsion angesehen, der sie zeitlich und in ihrer Intensität parallel gehen soll (81). SHETLAR (120) bezeichnet die alpha-2-Globulinvermehrung als eine Reaktion auf einen Gewebsprozeß als die wahrscheinlich zutreffende Hypothese. Als Ursache der alpha-2-Globulin-Vermehrung im Plasma wird in Abhängigkeit von der intakten Leberfunktionsfähigkeit eine vermehrte Synthese angesehen. Die Begrenzung der alpha-2-Globulinvermehrung bei 22 - 24 % der Gesamtproteine ist durch die begrenzte Reservesynthesekapazität der Leber gegeben (143, 81). Es wird auch die Möglichkeit diskutiert, daß erkrankte Gewebe weniger alpha-Glykoproteine als gesunde abbauen, so daß diese sich im Plasma anhäufen (120).

Schließlich wird noch daran gedacht, daß die Permeabilität der Kapillaren steigernden M e n k i n - Stoffe (Leukotaxin, Exsudin) aus zerstörten Zellen zunehmen und die Proteine nun aus dem Plasma-raum in das Entzündungsfeld infolge der gesteigerten Kapillarpermeabilität abwandern. Die verhältnismäßig schnelle Synthese der alpha-Glykoproteine soll nach SHETLAR (120) ihre relative Vermehrung ausmachen.

Die Halbwertszeit des Haptoglobins wird auf 3 - 4 Tage geschätzt (115), während die der gamma-Globuline vergleichsweise bei Gesunden zwischen 16,5 und 30 Tagen, bei Rheumatikern zwischen 21 und 8,5 Tagen beträgt, gemessen mit J^{131} markierten gespaltenen menschlichen gamma-Globulinen (86). In jüngster Zeit weisen jedoch JAYLE und MORETTI (57) ausdrücklich auf die enge Beziehung zwischen dem Metabolismus des Haptoglobins und dem Bindegewebe hin. MATHIES, SCHLEIFER und LIEBRICH (79) konnten zeigen, daß intramuskuläre Hyaluronidaseinjektionen zu einer signifikanten Steigerung des Serumhaptoglobins führen. ROBERT, MEMBELLONI und CROSTI (100) haben beim Kaninchen auch durch intravenöse Hyaluronidaseinjektionen in relativ viel höheren als für den Menschen verträglichen Dosen eine Steigerung des Haptoglobinspiegels erzielen können. Eine solche Wirkung konnten auch tryptische Fermente, vor allem Papain, das zum Beispiel Chondroitinsulphat abbaut (132), hervorrufen. Es wird betont, daß es im wesentlichen darauf ankommt, daß die applizierten Fermente in das Bindegewebe gelangen müssen.

Unter diesen Aspekten würde die Frage wieder aktuell, ob erstens zwischen Haptoglobinspiegel und Fibrinogenspiegel bei direkter

Fibrinogenbestimmung eine Korrelation besteht, nachdem bei der chronischen Polyarthrits erhöhte Haptoglobin- (65, 66, 95, 96) und Fibrinogenkonzentrationen (109) im Plasma beschrieben werden und zweitens welche korrelativen Beziehungen zwischen Haptoglobin und alpha-1-Globulin bestehen, nachdem eine Beziehung zwischen Haptoglobin und alpha-1-Mukoid nicht sicher gefunden werden konnte (58), in späteren Untersuchungen aber das Orosomukoid als ausschlaggebende Variable der alpha-1-Mukoid-Fraktion erkannt wurde, wobei sich die Umsatzquote des Orosomukoids als etwa gleich der des Fibrinogens und des Haptoglobins erwies (92). Nach den Untersuchungen (77, 100) lag es außerdem nahe, daß Abbauvorgänge im Bindegewebe eine Haptoglobinspiegelsteigerung des Serums bewirken. Es fragt sich, inwieweit nicht nur entzündliche, sondern auch degenerative Gelenkerkrankungen den Haptoglobinspiegel verändern.

Die Fibrinogensynthese aus Glykoproteiden des Bindegewebes mit nachfolgendem Umbau in der Leber wird bei WUHRMANN (143) bezweifelt. Vielmehr wird auch hier die Leber allein als Ort der Fibrinogensynthese angesehen.

Von den 50 g austauschbaren Fibrinogens des erwachsenen Menschen (36, 76) befinden sich nach AUERSWALD (6) und HAMMOND (44) ca. 8 g innerhalb der Blutbahn, ca. 42 g sind extravaskulär, möglicherweise zum Teil im Knochenmark eingelagert. Nach GITLIN und BORGES (36) beträgt die Ausgleichszeit zwischen intra- und extravaskulärem Fibrinogen 2 - 5 Tage und ist damit fast gleich groß wie für Albumin. Die biologische Halbwertszeit wurde mit 5 Tagen bestimmt, die durchschnittliche Moleküllebensdauer mit ca. 7 Tagen. Außer dem plasmatisch gelösten Fibrinogen wurde auch solches in den Thrombozyten nachgewiesen, das etwa 4 % des Gesamtproteingehaltes der Plättchen ausmacht. Bei Afibrinogenämie fehlt Fibrinogen auch innerhalb der Thrombozyten (76, 107).

Der physiologische Plasmaspiegel variiert je nach Lebensalter, Geschlecht und angewandter Methode. JAKOBSON (47) fand im Plasma von Männern 254 ± 33 mg % und bei Frauen 275 ± 46 mg % Fibrinogen.

Die eminente biologische Bedeutung des Fibrinogens liegt in seiner Fähigkeit, Blut gerinnen zu lassen. Das im Plasma gelöste Fibrinogen fällt durch fermentative Umwandlung als faseriges Fibrin aus. Die neuen Erkenntnisse über den Vorgang der Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin seien hier einer detaillierten Darstellung unterzogen.

Fibrin zeigt gegenüber Fibrinogen nur geringe intramolekulare Veränderungen (76). Unter dem Einfluß von Thrombin werden zwei sogenannte Fibrinpeptide abgespalten. Dieser Vorgang wird durch Lösung von Arginin-Glyzinbindungen sowie der Wasserstoffbrücken eingeleitet. LAKI und GLADNER (67) halten die Wasserstoffbrücken für die Polymerisierung der Fibrinogenmoleküle zum Fibrin für ausschlaggebend. Die beiden Fibrinpeptide unterscheiden sich einerseits durch ihre Aminosäuresequenzen und andererseits durch differente Molekulargewichte. Das Molekulargewicht des Peptid A beträgt 1890, das von Peptid B 2460. Nach LÜSCHER (76) enthalten die beiden Fibrinpeptide etwa 3 % des Stickstoffgehalts des Fibrinogens. Das Fibrinogenmolekül besteht nach modernen Vorstellungen (67) aus drei hantelförmig miteinander verknüpften Kugeln, deren Durchmesser elektronenmikroskopisch mit 50 - 70 Å, ihre Zwischenglieder mit 5 - 15 Å gemessen werden konnten.

Die kleinen Massen- und Formänderungen, die infolge Abspaltung der Fibrinpeptide vom Fibrinogenmolekül zu erwarten sind, konnten bisher mit physikalisch-chemischen Methoden nicht erfaßt werden. FERRY (27) konnte jedoch eine Verringerung der negativen Nettoladung durch den Wegfall der negativ geladenen Peptide registrieren. Diese Veränderung am Fibrinogenmolekül hat es zu einem hochaktiven, zur Polymerisation neigenden Ausgangsmaterial gemacht. Bedingt durch seine dreigliedrige Grundstruktur kann die Polymerisation sowohl in longitudinaler wie lateraler Richtung erfolgen. HALL und SLAYTER (43) konnten zeigen, daß in der Initialphase lange, eingliedrige Fibrillen mit einem Durchmesser von etwa 65 Å als Folge der zunächst nur longitudinalen Polymerisation entstehen und erst die darauffolgende laterale Polymerisation zur Querstreifung der fertigen Fibrinfasern führt (43, 111) (Abb. 5).

Chemisch setzt sich das Fibrinogen von Humanplasma nach HIGHBERGER, GROSS und SCHMITT (46) aus 16,7 % Stickstoff, 3,2 % Hexosen und geringen Mengen Fucose, Acetylhexosamin und Acetylneuraminsäure zusammen. Lipide fehlen vollkommen.

In der freien und der Papierelektrophorese wandert Fibrinogen zwischen den beta- und gamma-Globulinen, während es im nativen Zustand in Agargel kaum wandert, was WIEME (139, 140) auf seine Präzipitation im Gel zurückführt. Bei Erhitzung des Plasma auf 56°C koagulierte Fibrinogen.

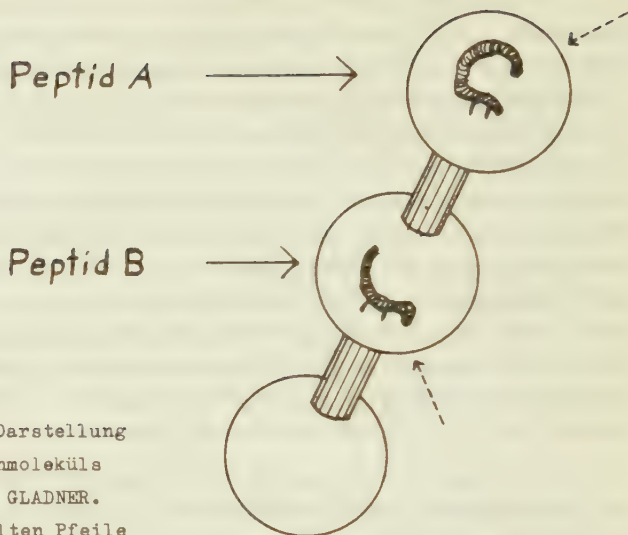
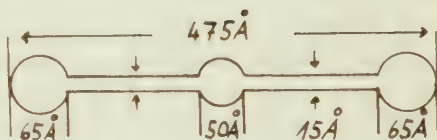


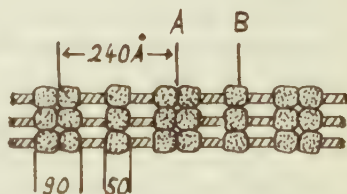
Abb. 5

Schematische Darstellung des Fibrinogenmoleküls nach LAKI und GLADNER. Die gestrichelten Pfeile weisen auf die Arginin-Glycinbindungen, den Sitz der Thrombinwirkung, hin. Die "Beine", auf denen die Peptide stehen, entsprechen H-Brücken.

b) Fibrinogenmodell, abgeleitet aus elektronenmikroskop. Aufnahmen und physikalischen Daten.



c) Die Streifung erklärt sich aus ihrem Aufbau aus polymerisierten Fibrinogenmolekülen. (Schematisches Modell nach elektronenmikroskop. Beobachtungen)



Erwähnt seien hier noch Beobachtungen über das Vorliegen von Fibrinogenanalogen im menschlichen Plasma, die aber von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten (76).

Hingegen scheinen geringe Mengen Fibrinogenkomplexe aufzutreten, die wie z.B. das "cold insoluble globulin" als nicht mehr gerinnungsfähiges Dimeres des Fibrinogens aufgefaßt werden (25). Das Fibrinogenmolekül hat eine Länge von etwa 700 Å und eine durchschnittliche Dicke von 38 Å. Dieses kleine Achsenverhältnis von 1/17 kennzeichnet das Fibrinogen als Linearprotein, was die hohe Viskosität von Fibrinogenlösungen erklärt.

Die Kettenlänge der Linearproteine wird von FRIMBERGER (30) auch für die BKS als bedeutungsvoll erkannt. Lange Ketten sollen stärker senkungsaktiv sein als kurze. Von den bekannten Plasmaproteinen hat Fibrinogen die längste Molekülkette. In einer Reihe experimenteller Arbeiten (135, 136, 137, 26) wurde das Fibrinogen als wesentlicher Faktor für den Ausfall der BKS herausgestellt. GORDON und WARDLEY (37) haben die Plasmaproteine in ihrem Verhalten zur Senkungsbeschleunigung mit Zahlen belegt. Danach sollen sich Fibrinogen : Euglobulin : Pseudoglobulin : Albumin wie 100 : 20 : 2 : 1,5 verhalten. Es hat sich aber gezeigt, daß sich die Senkungsreaktion bei experimenteller Steigerung der Fibrinogenkonzentration nicht mehr linear verhält, sondern schneller ansteigt. Damit sind die Zahlenangaben nur als Näherungswerte zu verstehen.

Nach heutigen Vorstellungen vom Mechanismus der Erythrozytensenkung beobachtet man regelmäßig drei Phasen des Senkungsablaufs:

1. die Agglutinationphase: nach einer Anfangsverhaltung, bedingt durch einzelne im Schwerefeld absinkende Erythrozyten, bilden sich gleichzeitig kleine Konglomerate;
2. die Phase des Geschwindigkeitsmaximums: die Sedimentation erfolgt in Abhängigkeit von der Größe der Agglomerate (FRIMBERGER, 29);
3. die Phase der Verlangsamung: der Sedimentationsvorgang wird durch gegenseitige Behinderung der Agglomerate gebremst (Sackung).

Der entscheidende Vorgang für den Ausfall der Senkungsreaktion ist also die Agglomeration (26, 68). Diese ist einerseits von der Agglomerationsbereitschaft der Erythrozyten (30), andererseits von den Ballungsfaktoren des Plasmas bestimmt. Der erythrozytäre Faktor konnte in synthetischen kolloidalen Medien bestimmt werden (30, 142). Ein erhöhter

Erythrozytenfaktor wurde bei Perniziosa, Leukämie, Panmyelophthiese, Leber- und Nierenkrankheiten gefunden (87).

SANER (108) fand eine Senkungsverzögerung durch den Erythrozytenfaktor bei 20 %, eine Beschleunigung bei 5 % und keine Beeinflussung bei 75 % der untersuchten Patienten und Gesunden. Diese Angaben lassen erkennen, daß den plasmatischen Faktoren die weitaus größere Bedeutung bei der Senkungsbeschleunigung zukommt.

Über das Zustandekommen der Ballung stehen sich zwei Auffassungen gegenüber. Nach FRIMBERGER (29, 30) adsorbieren die Erythrozyten an ihrer Oberfläche sogenannte Geline und verkleben miteinander. Geline sind diejenigen Plasmaproteine, deren Wasserlösung infolge wechselnder Hydratation sehr labil ist. So kommen sie einmal als wasserreiche Löslichkeitsform im Plasma oder Serum, zum anderen als wasserarmes, klebriges Gel an den Erythrozyten vor. Bleiben die an die Erythrozyten adsorbierten Moleküle unter sich gut verschieblich, was mikroskopisch zu beobachten ist, dann entsteht eine reversible Ballung, sind sie unverschieblich, entsteht eine irreversible Ballung. Unter dem Begriff Geline sind Fibrinogen und Serungeline zusammenzufassen (30). Die Bezeichnung "Geline" ist gewählt worden, weil sich am Fadenphänomen nach WÖHLISCH (142) mikroskopisch erkennen ließ, daß sich die wirksamen Substanzen in einer gelähnlichen Schicht an den Erythrozyten niederschlagen; hier erscheint die Ballung als ein unspezifischer Vorgang.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung postulieren RUHENSTROTH-BAUER und Mitarbeiter (103-106) spezifische Erythrozytenrezeptoren von Glykolipidstruktur, an die sich sogenannte Agglomerine des Serums anlagern. Agglomerine konnten mit Hilfe der präparativen Papierelektrophorese vorwiegend aus den alpha- und gamma-Globulinen gewonnen werden, gelegentlich wurden sie auch bei den beta-Globulinen gefunden.

Es konnten in einer Reihe von Versuchen Plasmaproteine aus Normalplasmen in ihrer Bedeutung für die Senkung untersucht werden (104). Die Proteine wurden in Normalplasmen gelöst und deren Senkungsaktivität geprüft. Es ergab sich, daß Haptoglobin, Coeruloplasmin, Fibrinogen und 7S-gamma-Globuline in erhöhten Konzentrationen senkungsaktiv sind (Zit. 104). Bei Haptoglobin und Coeruloplasmin wurde eine Parallelität zwischen ihrer Konzentration und der Senkung beobachtet (104). Haptoglobin-2-2 vermochte die Senkung gegenüber Haptoglobin 1-1 in äquimolarer Konzentration stärker zu beeinflussen (104). Die Versuche (104) konnten die bisher umstrittene Senkungsaktivität des Haptoglobins (57) klären. STICKL u. Mitarbeiter (129) versuchen für die Ballung der

Erythrozyten die Neuraminsäure des Haptoglobins als Ursache heranzuziehen, während JAYLE (61) seiner Hämoglobinaffinität eine ballungsfördernde Wirkung zuschreibt.

KLUTHE und MÜLLER (65) fanden in jüngster Zeit, daß pathologische Haptoglobinverschiebungen von der BKS unabhängig seien.

Die in vielen Publikationen (26, 135, 136, 137) für die BKS verantwortlich gemachte Fibrinogenkonzentration konnte in Tierversuchen nicht mehr allein bestehen. RUHENSTROTH-BAUER und Mitarbeiter (106) haben beim Kaninchen zeigen können, daß beim Vergleich der Fibrinogenkonzentration mit der Senkungsreaktion in beschleunigt senkenden Bluten die gleiche Fibrinogenkonzentration bei demselben Individuum von einer stark beschleunigten oder aber von einer normalen BKS begleitet sein kann. Außerdem wies das Serum eines Menschen mit beschleunigter BKS im Senkungsmodell eine hohe Senkungsaktivität auf (104); diese war also vom Fibrinogen unabhängig.

Der komplexe Vorgang der BKS ist durch die teilweise sich widersprechenden Versuchsergebnisse charakterisiert.

Es war nun zu prüfen, wie sich Fibrinogen einerseits und Haptoglobin andererseits zur BKS von Rheumatikerblutproben verhalten, da sehr unterschiedliche Haptoglobin- und Fibrinogenkonzentrationen bei den differenten Aktivitätsstadien der Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu erwarten waren.

Zusammenfassend stellt die an Hand der Literatur herausgehobene Problematik folgende Aufgaben:

- A) Aus Blutproben von Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind die Haptoglobinkonzentration, die Haptoglobintypen, die Fibrinogenkonzentration, die elektrophoretischen Serum-eiweißfraktionen, das Gesamteiweiß und die BKS zu bestimmen.
- B) Die statistische Auswertung soll zeigen
 1. wie häufig erhöhte Haptoglobinwerte der pathologischen Fälle einen 95 % Toleranzbereich normaler Verhältnisse überschreiten.
 2. welche Abhängigkeit zwischen dem Haptoglobin-Index und
 - a) dem Haptoglobinanteil am alpha-2-Globulin in %
 - b) dem alpha-2-Globulin absolut
 - c) dem alpha-2-Globulin in relativ %

- d) dem alpha-1-Globulin in relativ %
 - e) dem Fibrinogenspiegel absolut
 - welche Abhängigkeit zwischen der Senkungsreaktion und
 - f) dem Haptoglobin-Index und
 - g) dem Fibrinogen
- bestehen.

Da bei den Haptoglobintypen Haptoglobin 1-1, Haptoglobin 2-2 und Haptoglobin 2-1 und den seltenen "modifizierten Typen" unterschiedliche Serumkonzentrationen vorliegen (57) und ausserdem Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen sollen, waren bei den Probanden neben der quantitativen Bestimmung auch die Typen zu kennzeichnen.

Die Normbereiche für Typen und Geschlechter wurden an 299 Blutspenderseren von MATHIES, SCHLEIFER und LIEBRICH (79) festgelegt und als Vergleichsbasis zu den Probanden mit rheumatischen Erkrankungen herangezogen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Auswahl des Untersuchungsmaterials

Das untersuchte Blutplasma stammt aus dem Patientenkreis der Rheumaambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München. Innerhalb eines Zeitraumes von 5 Monaten wurden insgesamt 97 Patienten mit vorwiegend chronischer Polyarthritits, Arthrosis deformans, arthrotisch-arthritischer Mischform, WS-Syndrom und einigen anderen Diagnosen (Tabelle 1 - 8) zur Blutentnahme bestellt. Die Patienten wurden angewiesen, jeweils vormittags in nüchternem Zustand zu erscheinen.

Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Die Entnahme venösen Blutes aus der vena mediana cubiti erfolgte mit 10 ml-Spritzen in drei Portionen:

1. 10 ml Nativblut für Elektrophorese, Gesamteiweiß- und Haptoglobinbestimmung
2. 10 ml Citratblut im Mischungsverhältnis 1 ad 10 für die Fibrinogenbestimmung.
3. 2 ml Citratblut im Mischungsverhältnis 1 ad 5 für den Senkungsansatz.

Die in Zentrifugalgläsern gesammelten, mit Namen und Datum versehenen Blute wurden im Anschluß an die Entnahme innerhalb einer Stunde bei 2.500 U/Min. 10 Minuten lang zentrifugiert. Das nach Sedimentation der zellulären Elemente überstehende Citratplasma wurde sofort zur Fibrinogenbestimmung in der später beschriebenen Weise verwendet. Das Nativblut wurde ebenfalls zentrifugiert, das Plasma vorsichtig abpipettiert, in kleine, ca. 2 ml fassende Gläschen eingebracht, durch Filterpapierstopfen verschlossen und mit Namen und Datum versehen bis zur Verwendung im Kühlschrank eingefroren aufbewahrt. Das so konservierte Plasma ist nach dem Auftauen sofort verwendet worden. Auch mehrmaliges Einfrieren und Wiederauftauen ist möglich und soll nach VAN ROYEN (102) keinen nachteiligen Einfluß auf die Ergebnisse der Serumanalyse haben.

II. Methodik

a) Methodik der qualitativen Haptoglobinbestimmung

Diese wurde nach SMITHIES in der von BAITSCHE und LIEBRICH beschriebenen Modifikation durchgeführt. Der Nachweis gelingt mit der Stärkegel-Elektrophorese, wobei der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex und nicht gebundenes Hämoglobin durch Benzidin gefärbt und dadurch verschiedene, den einzelnen Typen entsprechende Bande sichtbar werden.

Reagentien und Lösungen:

- a) Hydrolysierte Stärke nach SMITHIES (Starch hydrolysed der Connaugh Medical Laboratories, Toronto)
- b) Borsäurepufferlösung für das Stärkegel in gering unterschiedlicher Zusammensetzung jeweils für die einzelnen Chargen der hydrolysierten Stärke (auf den Packungen angegeben), z.B. für Lot 130 : 0,022 M Borsäure, 0,0088 NaOH/1 Aqua dest. (kontinuierliches Borsäurepuffersystem pH 8,4 nach SMITHIES). Molekulargewicht der Borsäure ist 61,848, der NaOH 39,999. Borsäure ist in heißem Aqua dest. gut löslich.
- c) Borsäurepufferlösung für Elektroden-Brückenpuffer: 0,220 M Borsäure, 0,044 M NaOH/1. Die Brückentröge des Pherographen Original Frankfurt (g) werden mit je 700 ml Puffer gefüllt.
- d) Hämoglobinlösung: Mehrmaliges Waschen des Sedimentes von menschlichem Citratblut mit physiol. NaCl-Lösung, Hämolysieren mit Aqua dest. (1 Vol. Erythrocyten mit 1 Vol. Aqua dest.), über Nacht stehen lassen. Abheben des Überstandes.
- e) Benzidinlösung zum Färben der Gelstreifen: 1 Benzidintablette "Merck" (Benzidin 0,05, Bariumperoxadat 0,20) in 7 - 10 ml 50%iger Essigsäure.

Apparative Ausrüstung:

- f) PVC-Platten mit je 10 eingefrästen 28 cm langen, 1 cm breiten und 0,8 cm tiefen Kanälen (Herstellung Elektrophysikalisches Institut der Technischen Hochschule München).

- g) Pherograph Original Frankfurt (L. Hormuth, Laborapparate, Wiesloch/Baden). Die Brückentröge werden auf die Kühlfläche aufgestellt. Anodisch und kathodisch wird je ein Brückentrog mit Platinbadelektrode und Borsäurepufferlösung (c) verwendet.
- h) Filterkartonplättchen Schleicher-Schüll 5703, 7 x 9 mm (Sonderanfertigung)
- i) Filterpapier in Breite der Brückentröge zur Herstellung des elektrischen Kontaktes zwischen Stärkegel und Pufferlösung.
- j) Stromspeisegerät.

Herstellung des Stärkegels:

Aufschwemmen der Stärke (a) in Borsäurepufferlösung (b), dabei Mengenverhältnis je nach der Charge der Stärke etwas unterschiedlich (auf den Packungen angegeben), z.B. für Lot 130 : 13,5 g Stärke/100 ml Gelpuffer (b). Kochen im Erlenmeyer-Kolben über offener Flamme unter Schütteln. Bei Festwerden der Masse weiterkochen, bis der Stärkebrei wieder dünnflüssig wird. Dann Absaugen der etwaigen Luftblasen mit Wasserstrahlpumpe (bei auf dem Kolben aufgesetztem durchbohrtem Gummistopfen). Ausgießen der Masse in die in PVC-Platten eingefrästen Kanäle (f), Abdecken der Tröge. Das Gel ist nach 1 - 2 Stunden gebrauchsfertig. Für einen Trog mit 10 Kanälen (f) sind 40,5 g Stärke (Lot 130 der Connaugh-Stärke) und 300 ml Puffer (b) erforderlich.

Hämolysieren der Serumproben:

Absättigen des gesamten Haptoglobins mit Hämoglobin durch Zugabe von Hämoglobin im Überschuß (ca. 300 mg Hämoglobinlösung/100 ml Serum) durch Eintropfen der Hämoglobinlösung (d) in das Serum, Schütteln, 30 Minuten bei Zimmertemperatur oder 15 Minuten bei 37°C im Brutschrank stehen lassen.

Einbringen der künstlich hämolysierten Serumproben in das Gel:

In die in den Trögen befindlichen Gelstreifen werden mit einem Metallspatel Querschlitze vorgestochen (4 Schlitze pro Gelstreifen im Abstand von 5 cm). Tränken der Filterkartonplättchen (h). Ein Plättchen saugt 0,03 - 0,04 ml hämolysiertes Serum auf. Eindringen der

getränkten Filterkartonblättchen in die präformierten Schlitzte.

Durchführung der Elektrophorese:

Aufsetzen der PVC-Tröge (f) mit Gelstreifen und serumgetränkten Filterkartonblättchen auf die Kanten der Brückentröge. Einbringen von 700 ml Borsäurepuffer (c) in die Brückentröge. Herstellen der elektrischen Verbindung zwischen Pufferlösung und Stärkegel mittels 5 Lagen Filterpapier (i). Anlegen einer Klemmenspannung von zunächst 650 Volt (Spannungsabfall im Gel: 13,5 V/cm; Stromdurchgang: 7,5 mA pro Gelkanal) für 20 Minuten, dann Reduktion auf 450 V (Spannungsabfall im Gel: 10 V/cm; Stromdurchgang: 6 mA pro Gelkanal). Gesamtdauer der Elektrophorese 1 - 1 1/2 Stunden.

Entnehmen, Schneiden und Färben der Gelstreifen:

Nach der Beendigung der Elektrophorese werden die Gelstreifen mit speziell angefertigten 4 mm dicken und etwa 0,8 mm breiten Schiebern durch Unterschieben um die Hälfte ihrer Dicke herausgehoben und anschließend mit einem dünnen Draht der Länge nach aufgeschnitten. Abheben der oberen Hälfte und Färben der Schnittflächen durch Bepinseln mit Benzidinlösung (e). Die Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexe färben sich in wenigen Sekunden (Abb. 6).

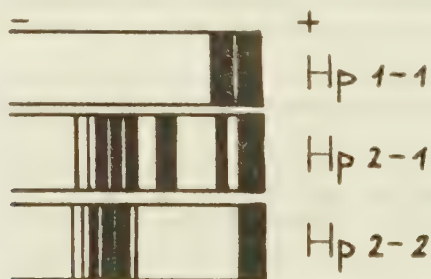


Abb. 6) Haptoglobintypen in der Stärkegelelektrophorese nach SMITHIES. Die Muster werden nach Anfärben mit Benzidin sichtbar. Hp 1-1 schnell wandernd, Hp 2-2 langsam wandernd. + = Anode, - = Kathode.

Auswertung:

Die einzelnen Haptoglobintypen sind durch unterschiedliche Banden charakterisiert, wie sie in Abbildung 6 dargestellt sind. Seltene ("modifizierte") Typen sind hierbei nicht berücksichtigt.

Methodik der quantitativen Haptoglobininbestimmung

Die quantitative Haptoglobininbestimmung wurde nach der Aktivierungsmethode von JAYLE⁴ durchgeführt. Sie beruht auf dem Prinzip der Fähigkeit des Haptoglobins, stöchiometrisch mit Hämoglobin zu reagieren und dabei die Peroxydaseaktivität des Hämoglobins beträchtlich zu steigern. Durch Messung der Peroxydaseaktivität kann die Menge des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes bestimmt werden. Es wird so vorgegangen, daß nach Sättigung des Haptoglobins in einer bestimmten Serummenge mit Pferde-Hämoglobin Äthylhydroperoxyd zugegeben wird, das durch den entstandenen Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex in Sauerstoff und Äthylalkohol gespalten wird. Nach Aufnahme zweier Elektronen von zwei Jodionen aus einer zugegebenen Jodlösung durch das freigesetzte Sauerstoffatom entsteht durch Oxydation elementares Jod, das mit Natriumthiosulfat titriert wird. Als Indikator dient Stärke. Die hierdurch ermittelte frei gewordene Jodmenge ist direkt proportional der Menge des die Reaktion katalysierenden Komplexes. Die zur Titration benötigte Menge Natriumthiosulfat ist also ein Maß für den Haptoglobingehalt des titrierten Serums.

Es werden als Maßeinheit in der Literatur der Titrationswert, der Haptoglobininindex und die absolute Haptoglobinkonzentration verwendet.

Der Titrationswert ergibt sich aus der Differenz der verbrauchten Mengen Natriumthiosulfates bei der Titration des mit Serum beschickten und des vergleichsweise vorgelegten Reaktionsgemisches ohne Serum.

Die Einheit des Haptoglobin-Indexes entspricht der Haptoglobinkonzentration in einem Serum, das ein gleiches Volumen einer 1/80.000 molaren Hämoglobininlösung sättigt.

Diese Voraussetzung basiert auf der Tatsache, daß der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex beide Anteile in äquimolaren Mengen enthält. Legen wir das Molekulargewicht des Haptoglobins mit 85.000

+) (50 - 52)

zugrunde, dann bindet also eine 1/85.000 molare Haptoglobulinlösung das Hämoglobin der gleichen Menge einer 1/80.000 molaren Hämoglobulinlösung. Die Einheit des Haptoglobulin-Indexes ergibt sich demzufolge aus dem Verhältnis $\frac{85.000}{80.000}$ g/Liter = 1,0625 g/L = 106,25 mg/100 ml.

Der Hämoglobin-Haptoglobulin-Komplex vermag die in der Mischung ablaufende Reaktion



zu katalysieren.

Die Reaktion erfüllt die Kriterien einer Enzymreaktion. Sie ist abhängig:

1. von der dem Haptogloblin-Hämoglobin-Komplex direkt proportionalen Peroxydasespaltung,
2. von der Reaktionszeit,
3. von der Temperatur.

Es wird also umso mehr Jod freigesetzt, je größer die Menge des in der Mischung gebildeten Komplexes ist. Die Menge des elementaren Jods ist zur Menge des Hämoglobin-Haptogloblin-Komplexes und somit auch der Haptoglobinkonzentration unter konstanten Bedingungen direkt proportional. Gehen wir davon aus, daß 0,05 ml Serum eine vollständig mit Hämoglobin gesättigte Haptoglobinkonzentration von 106,25 mg/100 ml enthält, so entspricht diese Menge nach obiger Definition einem Haptogloblinindex von 1. Diese definierte Menge Haptogloblin vermag bei einem pH von 4,4 und einer Temperatur von 32°C innerhalb 5 Minuten 1 ml 0,01 normales Jod freizusetzen. Es läßt sich folglich der Haptogloblin-Index durch die Menge 0,01 n Jodlösung definieren, die durch Einwirkung von 0,05 ml Serum in 5 Minuten frei wird und eine entsprechende Menge Natriumthiosulfat umsetzt.

Reagentien und Lösungen:

- a) Pferdehäoglobinlösung: 0,085 g Pferdehäoglobin (Schering) wird in 100 ml Aqua dest. gelöst. Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank ist etwa eine Woche lang möglich.
- b) Kaliumjodidlösung: 0,1 molare Kaliumjodidlösung (16,6 g Kaliumjodid pro 1 Liter Aqua dest.). Aufbewahrung in dunkler Flasche.
- c) Acetatpufferlösung pH 4,4 0,1 normal: 35 ml 0,1 n Essigsäure + 365 ml 0,1 n Natriumacetatlösung.

- d) Äthylhydroperoxydlösung 0,11 normal: Herstellung aus konzentrierter Lösung (AB Ferrosan, Malmö). Wiederholte Bestimmung der Normalität der konzentrierten Lösung ist erforderlich und geschieht folgendermaßen: 0,1 ml Äthylhydroperoxyd + 2 ml Kaliumjodidlösung (20 g/100 ml) + 2 Tropfen Essigsäure läßt man 4 Stunden in einer Porzellanschale stehen. Dann wird mit 0,05 n Natriumthiosulfatlösung titriert. Die aus der konzentrierten Lösung hergestellte 0,11 n Verdünnung kann im Kühlschrank etwa 2 Tage aufgehoben werden.
- e) Jodlösung: Die 1 n Stammlösung (in dunkler Flasche aufbewahren) wird vor Gebrauch auf 0,01 Normalität verdünnt. Die unverdünnte Lösung hält sich im Dunkeln bei + 4°C etwa 2 - 3 Tage.
- f) Natriumthiosulfatlösung 0,01 n: Eine 0,1 n Stammlösung (in dunkler Flasche aufbewahren) wird vor Gebrauch auf 0,01 n verdünnt.
- g) Stärkelösung 0,5%ig als Indikator: 0,5 g Stärke auf 100 ml Aqua dest. Kurzes Kochen und kräftiges Schütteln der Lösung. Aufbewahren im Kühlschrank.

Apparative Ausrüstung:

- h) Wasserbad mit Thermostat (Köttermann). Darin PVC-Einsatz (Sonderanfertigung) mit halben Eiereinkaufsbehältern aus durchsichtigem Plastikmaterial. Wassertemperatur 32°C.
- i) Automatische Bürette für 10 ml auf schwenkbarem Stativ (Sonderanfertigung).
- j) Stoppuhr

Durchführung der Bestimmung:

Die im Wasserbad liegenden Schälchen (h) werden mit 0,1 ml der Hämoglobinlösung (a) und - mit Ausnahme der beiden ersten, die zur Bestimmung des Leerwertes von Hämoglobin dienen - mit 0,02 ml hämolysefrei gewonnenen und gleich danach eingefrorenen und vor jeder Untersuchung wieder aufgetauten Serums beschickt. Danach werden jedem Schälchen 3 ml der Kaliumjodidlösung (b) beigegeben. In 10 Reagenzgläsern wird ein Gemisch aus je 10 ml Acetatpufferlösung (c) und 1 ml Äthylhydroperoxydlösung (d) vorbereitet, dem 20 Sekunden vor Verwendung 0,5 ml Jodlösung 0,01 n (e) hinzugefügt werden.

Daraufhin werden in Abständen von 60 Sekunden bei laufender Stoppuhr die Schälchen der ersten Reihe einzeln mit in den Reagenzgläsern angesetztem Gemisch beschickt. Nach 4 1/2 Minuten (vom Beschicken des ersten Schälchens an gerechnet) beginnt die Titration mit Natriumthiosulfat (f). Zuvor gibt man 3 Tropfen Stärkelösung (g) hinzu.

Die Titration muß so gesteuert werden, daß sie nach 30 Sekunden beendet ist, so daß sie die nach 5 Minuten freigesetzte Menge Jod ermittelt. An der Skala der Bürette wird die verbrauchte Menge Natriumthiosulfat abgelesen. Vor Beginn der zweiten Titration nach 5 1/2 Minuten wird die Bürette wieder gefüllt. Die zweite Titration ist dann beendet, wenn die Stoppuhr 6 Minuten zeigt. Auf diese Weise sind dann alle Proben der 5 Schälchen der ersten Reihe bei der Inkubationszeit von je 5 Minuten und einer Titrationszeit von je 30 Sekunden nach insgesamt 9 Minuten bestimmt. Die zweite Reihe dient als Doppelversuch, der in gleicher Weise durchgeführt wird.

Die Menge des bei der Titration verbrauchten Natriumthiosulfates abzüglich der Menge, die zur Titration der ersten Schälchen jeder Reihe ohne Serum (Hämoglobin-Leerwert) benötigt werden, stellt den Titrationswert dar. Vom Leerwert und von jedem Serum wurden Doppelbestimmungen gemacht. Der Auswertung wurden die Mittelwerte aus beiden Bestimmungen zugrundegelegt.

Auswertung:

Aus dem Titrationswert ist der Haptoglobin-Index zu errechnen, der durch die Menge 0,01 n Jodlösung in ml definiert ist, die durch Einwirkung von 0,05 ml Serum in 5 Minuten frei wird. Da wir bei unserer Versuchsanordnung mit 0,02 ml Serum statt 0,05 ml Serum arbeiteten, war der Titrationswert mit dem Faktor 2,5 zu multiplizieren. Die absolute Haptoglobinemenge im Serum läßt sich unter Berücksichtigung der Molekulargewichte des Haptoglobins (85.000) und des Hämoglobins (80.000) nach der Formel

$$\frac{\text{Hp-Index} \times 85.000 \times 100}{80.000} = \text{Hp-Index} \times 106,25 = \text{Hp mg \% (mg/100 ml)}$$

errechnen.

Außer der hier beschriebenen Aktivierungsmethode ist von JAYLE (52) eine Sättigungsmethode angegeben, deren Einzelheiten dort oder

bei MATHIES u. Mitarb. (80) und SCHUMACHER und SCHLUMBERGER (115) zu entnehmen sind. Bei LAURELL (73) und NYMAN (92) wird außerdem über eine elektrophoretische Bestimmungsmethode berichtet, die darauf beruht, daß der schneller wandernde Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex von dem langsamer wandernden freien Hämoglobin zu trennen ist. Das mit steigenden Mengen Hämoglobin versetzte Serum wird nach elektrophoretischer Trennung mit Leukomalachitgrün gefärbt und dann die Hämoglobinkonzentration bestimmt, bei der kein freies Hämoglobin mehr nachweisbar ist. Dieser Wert entspricht der Hämoglobinbindungs-kapazität. Andererseits (20) wurde H_2O_2 und Guajakol als Indikator verwendet, wobei die Reaktionszeit der photometrisch gemessenen Umwandlung in Tetraguajakol den Haptoglobingehalt im Serum angibt.

Fehlermöglichkeiten der quantitativen Bestimmungsmethoden:

Hämolytische Seren bilden Komplexe mit menschlichem Hämoglobin, deren Peroxydaseaktivität gegenüber Pferdehämoglobin nur etwa halb so stark ist, so daß niedrige Titrationswerte resultieren würden. Es wird diskutiert, ob im Serum neben Haptoglobin noch andere, die Peroxydaseaktivität des Serums beeinflussende Substanzen vorhanden sind, oder daß - wie vom Heparin bekannt - die Komplexbildung beeinträchtigt wird. Bei sehr hohen Jodkonzentrationen ist bekannt (102), daß die Peroxydasewirksamkeit des Komplexes sinkt. Es ist an dieser Stelle noch zu erwähnen, daß die Aktivität nicht eine lineare, sondern eine exponentielle Funktion der Hämoglobinkonzentration ist (59).

Die Ergebnisse lassen sich außerdem exakter ermitteln, wenn man statt der manuellen Titration unter Augenkontrolle mit einem automatischen Titrationsapparat arbeitet, der jedoch wesentlich kostspieliger ist, sich aber für Routinebestimmungen rentieren würde.

b) Methodik der quantitativen Serumproteinbestimmung

Die Serumproteine wurden nach der heute im klinischen Laboratorium allgemein eingeführten Papierelektrophorese nach GRASSMANN und HANNIG (39, 40) ermittelt. Die Auswertung erfolgte mittels des vollautomatisch arbeitenden ELPHOR-INTEGRAPH der Firma B e n d e r und H o h b e i n GmbH, München, nach den in der Bedienungsanleitung gegebenen Richtlinien.

Es wurden die Apparaturen des Zentrallaboratoriums der Universitäts-Poliklinik München benutzt.

Prinzip

Bei der Papierelektrophorese wird ein mit Pufferlösung getränktes Filterpapier in ein elektrisches Spannungsfeld gebracht, wobei die negativ geladenen Serumproteine in den Poren des Papiers zur Anode wandern. Das Verhältnis der positiven und negativen Ladungszahl ist dabei weitgehend vom pH der Lösung abhängig. Die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine im elektrischen Feld ist durch ihre differente elektrische Nettoladung bedingt.

Faktoren, welche die Trennung der Serumproteine auf dem Filterpapier wesentlich beeinflussen, seien in dem Zusammenhang kurz angeführt.

Es ist darauf zu achten, daß die Elektrophorese bei genau definiertem und während der Trennung konstant gehaltenem pH durchgeführt wird. Diese Konstanz ist durch ein Puffersystem aufrecht zu erhalten, das durch sein pH, seine Ionenstärke und seine Zusammensetzung charakterisiert ist.

Die Elektrolytkonzentration des Puffers wird als Ionenstärke $I/2$ angegeben. Sie ist die halbe Summe der Ionenkonzentration, wobei jede Ionenkonzentration (in Mol/Liter) mit dem Quadrat ihrer Wertigkeit multipliziert wird. Die Ionenstärke gibt die Gesamtladung aller in der Lösung vorhandenen Anionen und Kationen an.

Diesen Forderungen wird der am häufigsten angewandte Veronalpuffer pH 8,6 mit folgender Zusammensetzung gerecht:

49,05 g Veronal-Natrium
32,38 g Natriumacetat
380 ml Salzsäure 0,1 n
Aqua dest. ad 5000 ml

Stromstärke

Neben den Eigenschaften des Papiers entscheidet die angelegte Gleichstromspannung über die Wanderungsgeschwindigkeit. Bei zu schneller Wanderung leidet bei der Papierelektrophorese die Trennschärfe.

Eine schnellere Wanderung wird durch Erhöhung der Klemmenspannung erreicht. Dabei nimmt jedoch die Entwicklung von Joulescher Wärme zu und führt zu unerwünschten Nebenerscheinungen.

1. Die erhöhte Diffusionsgeschwindigkeit führt zur Verwischung der Fronten.
2. Die Verdunstung von Wasser nimmt zu, so daß die Proteine unregelmäßig zusammengedrängt werden (WUNDERLEY, 145). Das verdunstete Wasser kondensiert am Deckel der Pufferkammer und kann auf den Elektrophoresestreifen fallen.
3. Zu große Wärme kann zu einer Denaturierung der Proteine, einer Änderung ihrer Wanderungsgeschwindigkeit und damit zur Verfälschung der Resultate führen.

Andere Störfaktoren, wie das Phänomen der Elektroosmose zur Kathode (145), der von DITMER (23) als Dochteffekt bezeichnete Sogfaktor, der sich durch die kapillären Effekte des Papiers als Trägermedium ergibt, die Heberwirkung (23, 40, 39, 145) sowie die Evaporation (145) können das Ergebnis der Elektrophorese beeinflussen.

Filterpapier

Differenzen im Feinbau des Papiers von Charge zu Charge kommen vor. Es ist daher zweckmäßig, sich einen größeren Vorrat von einer Charge anzuschaffen, um lange Zeit mit konstanten Filterpapieren zu arbeiten.

Filterpapiere bestehen aus Zellulosefasern, die je nach Charge Carboxylgruppen wechselnder Zahl tragen. In wässriger Lösung reagieren sie deshalb sauer und sind gegenüber der Flüssigkeit negativ geladen.

Die Adsorption von Proteinen an das Filterpapier äußert sich vor allem darin, daß Albumine nachgeschleppt werden. Die Größe der Schleppe hängt z.T. von der Feldstärke und vom Papier ab (146) und beträgt 9 - 14 % der Albumine (147), z.T. aber handelt es sich auch um denaturierte Proteine.

Die Temperatur ist möglichst konstant zu halten, wobei die Raumtemperatur 22 - 24°C betragen soll.

Durchführung der elektrophoretischen Trennung

Die Trennung der Proteine wurde bei einer Spannung von 110 Volt an den Elektroden durchgeführt. Die Dauer des Stromflusses wurde 16 Stunden unterhalten. - Die Pufferlösung ist ungefähr 3 Wochen ver-

wendungsfähig.

Trocknen

Nach der elektrophoretischen Trennung erfolgte die Trocknung der Papierstreifen 60 Minuten lang im Wärmeschrank von 50°C. Anschließend wurden die Streifenenden gekürzt und bei 80°C während 5 Minuten aufgehängt, um ein Verfließen der Fronten zu vermeiden.

Zur Denaturierung der Proteine wurde 96 %iger Alkohol verwendet.

Färbung

Zunächst wird das ganze Filterband angefärbt und anschließend der proteinfreie Anteil durch mehrere Waschbäder entfärbt.

Als Farbstoffe kommen Amidoschwarz, Bromphenolblau, Lichtgrün FS oder Azilinscharlach in Frage. Hier kam das heute am meisten benutzte Amidoschwarz zur Anwendung. Bei der Färbung werden Sulfongruppen an basische Gruppen des Farbstoffes gebunden. Deshalb wird die Färbung im saueren Milieu durchgeführt.

Das Färbebad enthält eine kaltgesättigte Amidoschwarz-Lösung in Eisessig/Methanol 1 : 9. Vor jeder Färbung wird die Lösung aufgerührt, um die Sättigung zu gewährleisten. Gefärbt wurde während 5 Minuten. Anschließend kommen die Streifen in 6 Waschbäder, welche Eisessig/Methanol (1 : 9) enthalten, in denen sie 5 Minuten bis 4 Stunden verbleiben. Bei Zimmertemperatur werden sie getrocknet.

Auswertung

Prinzipiell gibt es für die Auswertung zwei Möglichkeiten. Die einzelnen Fraktionen werden entweder ausgeschnitten, der Farbstoff eluiert und seine Menge im Eluat photometrisch gemessen, oder man mißt die Farbstoffmenge je mm direkt am transparent gemachten Streifen. Aus diesen Messungen kann ein Diagramm aufgestellt und daraus die Menge der einzelnen Fraktionen berechnet werden. Für beide Methoden hat das Lambert-Beersche Gesetz seine Gültigkeit

$$\text{Extinktion} = \log \frac{\text{einfall. Lichtmenge}}{\text{ausfall. Lichtmenge}} = c \cdot d \cdot k$$

$$E = \log \frac{I_0}{I} = c \cdot d \cdot k \quad \text{wobei}$$

E = Extinktion, I_0 = einfallende Lichtmenge, I = ausfallende Lichtmenge, c = Farbkonzentration in g/L, d = Schichtdicke und k = Konstante bedeuten.

Das Gesetz besagt, daß bei konstanter Schichtdicke eine lineare Beziehung zwischen Farbdichte und Extinktion besteht, Die Konstante ist eine Eigenschaft des verwendeten Farbstoffes.

Für die hier angewendete Direktphotometrie am transparent gemachten Streifen fand die Gleichung in der von GRASSMANN und HANNIG (40) entwickelten Umformung Anwendung. Für die Konzentration c kann $\frac{a}{v}$ gesetzt werden, wobei v das Volumen der Flüssigkeit und a die darin gelöste Gewichtsmenge Farbstoff angibt. Wenn man für $v = f \cdot d$ (Küvettenfläche senkrecht zum durchfallenden Lichtstrahl mal Schichtdicke) setzt, dann wird die Konzentration $c = \frac{a}{f \cdot d}$ und das Lambert-Beersche Gesetz erscheint dann in der Formel

$$E = \log \frac{I_0}{I} = k \cdot \frac{a}{f} .$$

Anstelle von c.d tritt also der Ausdruck $\frac{a}{f}$, das heißt Farbstoffkonzentration pro Fläche bzw. "Farbdichte" (39).

Elphor-Integrapph

Die während mehrerer Stunden in Paraffinöl gelegenen diaphanasierten und abgetropften Trennstreifen werden blasenfrei zwischen zwei Glasplatten und damit in den Papierführungsrahmen eingelegt. Die beiden Glasscheiben mit dem transparent gemachten Trennstreifen müssen jedesmal vom überschüssigen Transparenzöl sorgfältig gereinigt werden, damit kein Öl in das Innere des Gerätes gelangen kann. Nach Einschalten des an das 220 Volt-Wechselstromnetz von 50 Hertz angeschlossenen Gerätes ist mit dem Durchlauf des Streifens mindestens 20 Minuten zu warten, bis die Quecksilberdampf Lampe ihre optimale Lichtstärke erreicht hat. Die weitere Bedienung des Gerätes erfolgte nach den Anweisungen der Herstellerfirma (Bedienungsanleitung des Elphor-Integrapph der Firma Bender & Hobein GmbH, München)

Der Integrapph zeichnet nicht nur die Extinktionskurve, sondern zeigt gleichzeitig die Flächenwerte unter jedem Meßpunkt numerisch an. Extinktionen, die größer als $E = 2$ sind, werden vom Elphor-Integrapph nicht mehr angezeigt. Aus diesem Grunde ist dafür zu sor-

gen, daß die Auftragsmengen der zu trennenden Stoffgemische entsprechend dosiert werden. Bei Serumentrennungen werden z.B. 0,005 bis 0,007 ml Serum auf die Elphorstreifen aufgetragen. Müssen dennoch einmal Schwärzungen, die einer höheren Extinktion als $E = 2$ entsprechen, gemessen werden, so kann man sich dadurch helfen, daß im Integrator ein Filter verwendet wird, welches das Licht einer Wellenlänge durchläßt, die nicht zum Absorptionsmaximum der Färbung der zu messenden Substanz entspricht. Die Kurve wird dadurch niedriger. Die besten Minima und Maxima werden erzielt, wenn das gewählte Filter der Komplementärfarbe der Farbe der zu trennenden Substanz möglichst nahe kommt. Für mit Amidoschwarz gefärbte Streifen ist das Filter 578 nm geeignet, für rötlich gefärbte Substanzen (z.B. Fuchsinrot) ist das Filter 546 nm zweckmäßig (Bedienungsvorschrift der Firma).

Ermittlung der Relativwerte der einzelnen Serumfraktionen in %

Die automatisch auf Millimeterpapier gelochte Extinktionskurve entspricht der Gaußschen Verteilungskurve. Anfangs- und Endpunkte der einzelnen Kurven werden mit Bleistift markiert und auf den Papierführungsraum übertragen. In einem zweiten Durchlauf wird jede Kurve zwischen ihren Trennstellen planimetriert. Ein vorher eingeschaltetes Zählwerk gibt den Planimeterwert jeder Fraktionskurve an.

Die Planimeterwerte wurden in ein Kurvenblatt eingetragen. Die Relativwerte lassen sich errechnen, wenn man die Summe der Planimeterwerte gleich 100 % setzt und die einzelnen Fraktionen als Prozentsatz davon ausrechnet.

Die Relativwerte von Normalseren ergaben sich wie folgt:

Albumin	50 %
alpha-1-Globulin	2 - 6 %
alpha-2-Globulin	6 - 10 %
beta-Globulin	10 - 14 %
gamma-Globulin	15 - 22 %

Gesamteiweißbestimmung

Das Gesamteiweiß im Serum wurde mit der Biuret-Methode nach WEICHSELBAUM (134a) bestimmt.

Prinzip

Die Peptidbindungen der Eiweißkörper geben mit Biuret-Reagenz einen rot-violetten Farbkomplex. Die Farbintensität wird bei einer Wellenlänge von $546\mu\text{m}$ gemessen (Photometer Eppendorf).

Herstellung der Lösungen

- 1) Biuret-Reagenz: In 400 ml einer 0,2 n NaOH-Lösung werden 9,0 g Kaliumnatriumtartrat-Lösung (Seignettesalz) und danach 3,0 g feinst gepulvertes Kupfersulfat vollständig in Lösung gebracht. Nachher setzt man 5,0 g Kaliumjodid zu und füllt mit 0,2 n NaOH ad 1000 ml auf.
- 2) Trichloressigsäurelösung: 49 g Trichloressigsäure werden in Aqua dest. gelöst und auf 100 ml aufgefüllt.

Durchführung der Bestimmung

In ein Reagenzglas pipettiert man nacheinander

0,1 ml Serum

4,9 ml Biuretreagenz

Man läßt 60 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und mißt dann die Extinktionen bei Wellenlänge 546 m und 10 mm Schichtdicke, gegen den Blindwert.

Berechnung: $E \cdot 16,5 + 0,5 = g\ \% \text{ Gesamteiweiß}$

Die absolute Menge der einzelnen Globulinfraktionen errechnete sich aus den Gesamteiweiß-Werten und den ermittelten Relativwerten mit Hilfe eines Rechenschiebers in Gramm %. Das Gesamteiweiß von Normalseren ermittelte sich mit $6,5 - 8,0\ g\ \%$.

c) Methodik der quantitativen Fibrinogenbestimmung

Für die gravimetrische Bestimmung des Fibrinogens als Fibrin hat das Verfahren nach CULLEN und VAN SLYKE durch Rekalkifizierung verdünnten Oxalat- oder Citratplasmas als Grundlage mehrerer Methoden gedient.

Am einfachsten ist das Verfahren von GRAM (38), das hier z.T. modifiziert angewendet wurde.

Prinzip:

Fibrinogen wird durch Zugabe von Calciumchlorid-Lösung aus dem Plasma als Fibrin gefällt und die gewaschene und getrocknete Fibrinflocke gewogen.

Reagenzien: a) 3,8 %ige Natriumcitrat-Lösung

b) m/40 Calciumchlorid-Lösung

c) Äther

d) Aceton

e) Aqua dest.

f) Reagenzgläser

Durchführung der Methode

Es werden 9 Teile des mit einer Spritze entnommenen Venenblutes zur Verhinderung der Gerinnung mit einem Teil Natriumcitrat (a) gut vermischt.

Nach scharfem Abzentrifugieren aller Blutzellen werden vom Überstand 5 ml Plasma mit 5 ml Calciumchlorid-Lösung (b) in einem Reagenzglas vermischt und 15 Minuten im Wasserbad bei 37°C erwärmt. Gleichzeitig setzt man einen Glasstab hinein.

2 Minuten später beginnt man solange zu rühren, bis sich nichts mehr von dem Gerinnsel aufwickelt.

Nach 15 Minuten weiterer Inkubationszeit werden noch zusätzlich auftretende Gerinnsel aufgewickelt.

Jetzt wird das Gerinnsel auf dem Glasstab zusammengeschoben und 10 Minuten im Reagenzglas unter mehrmaligem Wechsel des Aqua dest. gewaschen.

Danach überführt man den Glasstab mit Gerinnsel in ein mit Aceton (d) beschicktes Reagenzglas für 10 Minuten.

Anschließend wird das Gerinnsel kurz in Äther (c) getaucht und sofort vom Glasstab gelöst.

Das auf diese Weise erhaltene Fibringerinnsel wird in ein Uhrglasschälchen gegeben, luftdicht verschlossen, beschriftet und während 24 Stunden im Brutschrank bei 105°C getrocknet.

Die abgekühlte Fibrinflocke wird dann mit einer geeichten mg-Waage gewogen.

Berechnung der Fibrinmenge

Das Gewicht der aus 5 ml Citratplasma gewonnenen Fibrinflocke wird durch 9 dividiert und der 9. Teil zum gefundenen Wert hinzugezählt.

So erhält man die in 5 ml Plasma vorhandene Fibrinogenmenge als Fibrin in mg. Die Umrechnung auf 100 ml Plasma geht aus folgendem Beispiel hervor:

15 mg (Gewicht des gefundenen Fibrinogens in 5 ml Citratplasma) entsprechen 30 mg in 10 ml Citratplasma (1 : 10 verdünnt, d.h. 1 Teil Citrat und 9 Teile Blut)

$$30 + 1 : 10 = 33 \text{ in } 10 \text{ ml} = 330 \text{ mg in } 100 \text{ ml Plasma.}$$

Die Werte für Normalplasmen bewegen sich innerhalb einer physiologischen Schwankungsbreite von 200 bis 400 mg % Fibrinogen.

Fehlerquellen der Methode

Es ist möglich, daß innerhalb der 15 Minuten Inkubationszeit im Wasserbad nicht alles Fibrinogen als Fibrin gefällt wird. In schweren Fällen von Hämophilie und Melaena neonatorum soll dies sicher der Fall sein (38).

In Modellsenkungen wurde außerdem beobachtet, daß bei der Fibrinfällung wahrscheinlich Agglomerine mitgerissen werden können (106), die das Gewicht des Fibringerinnsels fälschlicherweise erhöhen könnten.

Man hat versucht, das Fibrinogen mit Thrombin in Fibrin zu verwandeln und den Stickstoffgehalt des Fibrins kjeldahlometrisch zu bestimmen. Bei diesem Verfahren muß jedoch der bei der Peptidabspaltung vom Fibrinogenmolekül entstandene Verlust von 3 % Stickstoff bei der Berechnung berücksichtigt werden. Dieses Prinzip hat den Vorteil, daß tatsächlich nur der Eiweißstickstoff nach Abzug des Reststickstoffes erfaßt wird und etwaige anorganische oder organische stickstofffreie Serumbestandteile ausgeschlossen werden. Auf einem solchen Prinzip beruht die Methode von MARX (82), wobei das mit Thrombin unter Trasylolzusatz gefällte Fibrin verascht und der Stickstoffgehalt einer aliquoten Menge der Fibrinveraschungsflüssigkeit nach CONWEY (22) bestimmt wird.

Auf einem anderen Prinzip beruht die Hitzefibrinbestimmung nach SCHULZ (112), indem das bei 56°C aus Citratplasma gefällte Fi-

brin zentrifugiert und das Volumen des Niederschlages abgelesen wird. Das Volumen wird in mg % Kjeldahlfibrin umgerechnet.

Schließlich ist noch die photometrische Fibrinogenbestimmung nach PARFENTIEV (94) gebräuchlich. Hierbei wird Citratplasma einmal im Leerversuch mit physiologischer NaCl-Lösung angesetzt, zum andern mit gleicher Menge Parventiev-Reagens. Die entstehende Trübung wird nach 3 Minuten bei Wellenlänge 509μ gegen den Leerwert gemessen (Photometer Eppendorf). Die Berechnung des Fibrinogens in g % erfolgt mittels empirisch gewonnener Konstanten in Abhängigkeit von der Extinktion.

Größere Ungenauigkeiten treten bei der Verdünnung des Blutes mit gerinnungshemmenden Lösungen und bei Nichtbeachtung des Hämatokritvolumens auf.

Das Citrat löst sich allein im Plasma, so daß die tatsächliche Verdünnung des Plasmas stärker ist als es dem Mischungsverhältnis des Blutes zu entsprechen scheint. Die errechneten Endwerte liegen nach FRIMBERGER (31) alle unter dem Sollwert.

Das Hämatokritvolumen gewinnt an Bedeutung, wenn man die Tatsache beachtet, daß das Plasmavolumen direkt vom Hämatokrit abhängig ist. Die Fehler bei Bestimmungen aus dem Plasma werden umso größer, je mehr Lösung im Verhältnis zur Blutmenge zugegeben wird und je höher das Hämatokritvolumen ist.

Werden 9 Teile Blut und 1 Teil isotonische Lösung gemischt, so soll nach FRIMBERGER (31) nicht mit 10/9, sondern mit 100/84 multipliziert werden, wobei noch eine um den Sollwert von 100 % liegende Gesamtfehlerbreite von 12,7 % restiert. Dies ist generell bei allen Plasmabestimmungen zu beachten.

Bei der Fragestellung nach Korrelationen kam es hier nicht so sehr auf die Festlegung der absoluten Fibrinogenkonzentration auf den Sollwert an, als vielmehr auf meßbare unterschiedliche Fibrinogenkonzentrationen von Patienten mit differenten Krankheitsstadien. Diesen Anforderungen schien die einfach durchzuführende gravimetrische Fibrinogenbestimmungsmethode zu genügen, so daß ihr der Vorzug gegeben wurde.

d) Methodik zur Messung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit

Das Phänomen der Erythrozytensedimentation ist schon lange bekannt (89). Seine Bedeutung für die Klinik stellte BIERNACKI 1897 heraus (13b). Allgemeine Anerkennung und Verbreitung fand das Phänomen erst durch die Arbeiten von FAHRAEUS (26) und WESTERGREN (135, 136, 137), die eine geeignete Methode ausarbeiteten.

Prinzip

Im ungerinnbar gemachten Gesamtblut sinken die Erythrozyten ab. Die Geschwindigkeit des Senkungsvorganges wird durch Messung der erythrozytenfreien Plasmasäule nach 1 und 2 Stunden bestimmt.

Durchführung der Messung

Sie erfolgte nach der von WESTERGREN (135) angegebenen Methode mit 200 mm hoher Blutsäule in einer Glaspipette von 2,2 mm Durchmesser.

Nach 1 und 2 Stunden wird der Abstand zwischen dem unteren Meniskus der Flüssigkeitssäule und der oberen Grenze der Erythrozytensäule mit einem angelegten Millimetermaß gemessen.

Als Normalwerte gelten beim Mann 2 und 5 mm, bei der Frau 3 und 8 mm nach 1- und 2-stündiger Ablesung.

Wurden in seltenen Fällen Nebentbefunde wie z.B. Schleiersenkung, Lipämie und abnorme Plasmafärbung erhoben, dann wurden die Senkungswerte als unbrauchbar verworfen.

III. Ergebnisse

An 97 Blutproben von Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wurden die vorliegenden Haptoglobintypen, der absolute Haptoglobingehalt, die Fibrinogenkonzentration, die elektrophoretischen Serumweißfraktionen und die BKS bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 - 6 in Einzelwerten zusammengetragen. Das Fehlen einiger Werte geht darauf zurück, daß entweder die BKS aus früher genannten Gründen verworfen werden mußte oder daß nach erfolgter Haptoglobinbestimmung die restliche Plasamenge für die Elektrophorese nicht mehr ausreichte. Deshalb liegen die zur Auswertung zusammengestellten Wertekombinationen immer unter der Summe des untersuchten Gesamtkollektivs. Die Haptoglobinswerte von 97 Probanden sind nach Scheidung in Geschlecht und Typ den verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in Einzeldarstellungen zugeordnet (Tab. 7). Die Abb. 7 zeigt, daß erhöhte Haptoglobinspiegel nicht nur bei der chronischen Polyarthrit, sondern auch bei entzündlich-degenerativen Mischformen und vereinzelt bei Arthrosis deformans vorkommen.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte unter drei Gesichtspunkten:

I. Es wurde die Anzahl der Haptoglobinspiegelsteigerungen unter Berücksichtigung verschiedener Toleranzbereiche bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gegenüber früheren Haptoglobinspiegeluntersuchungen an 279 Blutspenderseren von MATHIES, SCHLEIFER und LIEBRICH (79) errechnet (Tab. 8). Von 88 Rheumatikerseren wiesen bei entsprechender Scheidung der Werte unter Berücksichtigung geschlechtlicher und genetischer Unterschiede 38 Proben (= 43 %) gegenüber einem 95 %-Toleranzbereich normaler Verhältnisse erhöhte Haptoglobin-Index-Werte auf, während bei den Blutspenderseren nur 15 Fälle mit erhöhtem Haptoglobinspiegel zu finden waren.

II. Mittelwerte und Abweichungen aller beobachteten Meßgrößen und deren Vertrauensintervalle wurden errechnet und in Tabelle 10 zusammengestellt.

III. Es wurden Abhängigkeiten des Haptoglobinspiegels von den übrigen Meßgrößen sowie des Fibrinogenspiegels von der BKS geprüft.

Der statistischen Auswertung ging die Übertragung der in den Tabellen 1 - 6 zusammengetragenen experimentellen Einzeldaten in entsprechenden Kombinationen auf IBM-Lochkarten voraus. Die Korrelationen der entsprechenden Wertepaare wurden durch IBM-Rechenmaschinen ermittelt. Es ergab sich lediglich eine ideale Abhängigkeit des Haptoglobin-Anteils am alpha-2-Globulin vom Haptoglobinindex, wobei die Streuung bei höheren Werten erheblich zunimmt. Bei Vergleichen der absoluten Menge des alpha-2-Globulins, der Fibrinogenkonzentration, des 1-Stundenwertes der BKS, der relativen Anteile des alpha-1-Globulins und alpha-2-Globulins mit dem Haptoglobin-Index sowie der Fibrinogenkonzentration mit der BKS zeigten sich unterschiedlich strenge Korrelationen, die im Einzelfall keine direkte Abhängigkeit um einen bestimmten Betrag erkennen lassen. Im einzelnen sind die Ergebnisse in graphischen Darstellungen den Abbildungen 8 - 15 zu entnehmen.

Krankenblatt	Datum	- 46 -	Diagnose	Haptoglobine					Fibrinogen		G l o b u l i n e					Globulin Absol. g					α ₂ Quot.			
		Ablesewert Byrette		Titration		Index	Typ	Hp-Konz. mg %	Konz. mg %	Albumin Relat. %	α ₁	α ₂	β	γ	Ges. EW	B K S	α ₁	α ₂	β	γ				
				Titration	Titration																			
				0.84	0.85																			
1357/62	3.4.62	Konrad, Heinrich	Harnsäuregicht	0.98	0.96	0.14	0.11	0.145	0.37	Hp 2 - 1	39.3	334	56.3	4.9	8.4	13.3	17.1	7.13	fehlt	0.35	0.60	0.95	1.30	9.6
P 5235/61	3.4.62	Lorenz, Josephine	C.P. appos. Diabetes	0.89	0.92	0.05	0.07	0.060	0.15	Hp 2 - 2	15.9	359	56.8	7.2	9.5	11.6	14.9	6.93	11/31	0.5	0.71	0.80	1.03	2.2
P 2755	3.4.62	Mayer, Frieda	C.P. destr. Typ	1.23	1.26	0.39	0.41	0.400	1.00	Hp 2 - 1	106.3	374	51.3	5.3	10.6	11.3	21.5	6.94	21/60	0.37	0.72	0.78	1.48	14.7
P 396/62	4.4.62	Grünberg, Alfred	C.P. appos.	1.10	1.06	0.26	0.21	0.235	0.60	Hp 1 - 1	63.8	359	49.3	5.1	9.1	12.6	23.9	7.22	14/37	0.28	0.64	0.92	1.72	9.9
				0.88	0.84																			
P 1866/62	4.4.62	Schachermeier, Franziska	Arthrose	0.90	0.90	0.02	0.06	0.040	0.10	Hp 2 - 1	10.6	229	56.8	5.7	7.5	12.2	17.8	6.94		0.36	0.52	0.82	1.22	2.0
K 145/62	5.4.62	Böck, Lukas	C.P. ohne Röntg. Veränderung	1.07	1.06	0.19	0.22	0.205	0.52	Hp 2 - 1	55.3	321	56.7	6.3	9.9	11.7	15.4	7.22	14/38	0.45	0.71	0.85	1.11	7.8
P 1887/62	6.4.62	Fisch, Franz	C.P. destr.	1.14	1.13	0.26	0.29	0.275	0.69	Hp 2 - 1	73.3	442	50.6	7.5	9.2	11.5	22.2	7.79	26/56	0.58	0.72	0.89	1.72	10.2
1242/62	9.3.62	Röhrli, Jakob	C.P. destr.-appos.	1.10	1.15	0.28	0.31	0.295	0.75	Hp 2 - 1	79.7	326	48.1	6.3	12.8	12.6	20.2	7.31	10/25	0.46	0.93	0.92	1.47	8.6
				0.84	0.80																			
P 1923/62	9.3.62	Paulinka, Elisabeth	C.P. appos.	0.88	0.89	0.04	0.09	0.065	0.16	Hp 2 - 2	17.0	372	55.8	4.1	8.8	10.9	20.4	8.17	5/11	0.33	0.72	0.88	1.95	2.3
P 247/62	2.4.62	Müller, Rudolph	C.P. destr.	1.16	1.20	0.32	0.40	0.360	0.90	Hp 2 - 1	95.6	488	46.3	5.7	10.5	13.3	24.2	7.32	5/14	0.43	0.76	0.97	1.76	12.6
2286/60	2.4.62	Mayerhofer, Magdalene	C.P. destr.	1.10	1.12	0.26	0.23	0.245	0.61	Hp 2 - 1	64.8	462	45.8	6.8	9.1	10.6	23.7	7.10	45/74	0.48	0.65	0.82	1.77	9.9
K 178/62	30.3.62	Brehm, Charlotte	Pariarth. h. so. C.P.	1.15	1.10	0.31	0.30	0.305	0.74	Hp 2 - 1	78.6	253	63.0	5.3	8.2	8.1	15.4	7.03	5/14	0.36	0.58	0.57	1.08	13.6
				0.70	0.60																			
1802/62	2.4.62	Quintersberger, Franz	C.P.	2.11	1.22	1.41	0.56	0.985	2.46	Hp 2 - 2	251.4	259	45.8	6.3	12.6	11.0	24.3							
P 1689/62	2.4.62	Agb, Agnes	Infektrheumat.	0.97	0.95	0.27	0.29	0.280	0.70	Hp 2 - 1	74.4	238	55.0	6.4	11.8	12.3	14.5							
P 1408/62	2.4.62	Ndoha, Gafur	C.P. appos. Mischform	1.08	1.13	0.38	0.47	0.475	1.09	Hp 2 - 1	115.7	299	53.3	5.5	8.1	12.5	21.1	7.03	53/86	0.39	0.57	0.88	1.47	20.3
K 1973/62	30.3.62	Poeschl, Emilie	C.P. Arthr. def. WS-Syndr.	1.30	1.30	0.50	0.54	0.520	1.30	Hp 1 - 1	137.1	228							5/11					
2144/58	30.4.62	Keller, Johann	C.P. destr. WS-Syndr.	0.65	0.63																			
				1.02	1.06	0.37	0.43	0.400	1.00	Hp 2 - 1	106.3	444	51.9	4.5	11.4	14.8	17.4	6.93	24/50	0.32	0.78	1.02	1.20	13.9

Tab. 1

Krankenblatt	Datum	Name	Diagnose	Haptoglobine				Index	Typ	Fibrinogen		G l o b u l i n e								Globulin Absol. %				Quot.
				Ablesewert Byrette		Titr.-Wert Hb-Hp-Leer	Mittlerer Titr.-Wert			Hp-Konz. mg %	Konz. mg %	Albumin Relat.%	α_1	α_2	β	γ	Ges. EW	B K S	α_1	α_2	β	γ		
K 4250/61	2.4.62	Behuh, Anton	C.P. destr.	1.45	1.38	0.80	0.75	0.775	1.93	Hp 2 - 2	204.1	458	46,1	5.8	10.5	13.0	25.1	7.60	54/84	0.44	0.80	0.99	1.90	25.5
F 941/61	10.4.62	Herzl, Anna	C.P. destr.	1.53	1.54	0.88	0.91	0.895	2.24	Hp 2 - 2	237.9	323							10/31					
F 1991/62	10.4.62	Trautmann, Anna	C.P. destr. Osteoporose	1.40	1.03	0.75	0.40	0.575	1.44	Hp 2 - 2	120.0	372	48.5	7.3	10.8	12.2	21.2	6.08	10/31	0.45	0.66	0.74	1.29	18.2
				0.69	0.68																			
910/62	10.4.62	Kölbl, Josef	C.P.	1.62	1.53	0.93	0.85	0.890	2.23	Hp 2 - 1	237	330	47.0	6.4	10.6	17.5	18.5	7.79	40/70	0.50	0.82	1.36	1.44	28.5
F 5343/61	10.4.62	Bergschnei- der, Hans	WS-Syndr. beg. C.P.	0.87	0.84	0.18	0.16	0.170	0.43	Hp 2 - 1	44.5	257	55.4	6.1	7.0	9.9	21.6	6.37	42/72	0.39	0.44	0.63	1.37	10.1
F 1992/62	11.4.62	Schwab, Erna	C.P. ohne Rönt.- Veränderung	1.83	2.19	1.14	1.51	1.133	2.83	Hp 2 - 1	300.6	622							52/104					
F 4330/62	17.4.62	Schmid, Klara	WS-Syndr. Osteochondr. Spondylchondr.	1.09	0.93	0.40	0.25	0.325	0.81	Hp 2 - 1	86,1	246							7/19					
				0.85	0.82																			
F 2094/62	17.4.62	Christ, Albin	Osteoporosis Osteochondr. LWS C.P. ohne Rö.	1.14	1.18	0.29	0.36	0.325	0.81	Hp 2 - 1	86,1	370	53.9	6.0	9.8	14.3	16.0	6.65	9/23	0.40	0.65	0.95	1.06	13.2
K 2997/62	17.4.62	Lehnert, Elisabeth	C.P. appos. Skalenussyndr.	1.60	1.58	0.75	0.76	0.755	1.89	Hp 2 - 2	200.1	282	46.9	5.7	9.4	9.9	28.1	7.98	10/32	0.46	0.75	0.78	2.13	26.9
1200/60	16.4.62	Kannler, Ernestine	M. Sjögren, Neurofibromat. Typ Recklingh.	1.06	1.00	0.21	0.18	0.195	0.49	Hp 2 - 2	51.9	440		6.3	10.2	12.3	14.1	7.51	12/31	0.47	0.76	0.92	1.06	6.8
F 2666/61	16.4.62	Königsteiner, Rosa	Arthrose	1.13	1.01	0.28	0.19	0.235	0.59	Hp 2 - 2	62.6	341							6/16					
				0.96	0.86																			
F 3660/61	16.4.62	Fischer, Hugo	C.P. destr. Typ	1.66	1.63	0.70	0.77	0.735	1.84	Hp 1 - 1	195.7	349	54.8	5.4	10.9	10.9	18.0	8.36	62/102	0.45	0.91	0.91	1.50	21.5
F 1388/61	19.4.62	Brückl, Heinrich	WS-Syndr. Prost.-Adenom	1.37	1.36	0.41	0.50	0.455	1.14	Hp 2 - 2	121	327	46.9	5.4	9.0	13.0	25.7	6.77	20/45	0.37	0.61	0.88	1.74	19.8
K 2065	24.4.62	Schattenheim, Elise	beg. Arthrosis deformans	2.15	2.16	2.19	2.30	2.245	5.61	Hp 2 - 2	596	418	54.2	6.7	10.1	12.5	16.5	7.12	14/36	0.48	0.72	0.89	1.17	82.7
F 2208/62	26.4.62	Fischer, Elfriede	Arthrose	1.38	1.22	0.42	0.36	0.390	0.98	Hp 2 - 1	103,1	310							10/25					
				0.78	0.75																			
F 2183/61	27.4.62	Forster, Maria	C.P.	1.20	1.11	0.42	0.36	0.390	0.98	Hp 2 - 1	103.1	416	49.5	5.2	10.2	11.7	23.4	7.31	10/25	0.38	0.74	0.86	1.70	13.9
2161/62	30.4.62	Hermann, Maria	Osteochondr. C.P. ohne Rö.	1.40	1.40	0.62	0.65	0.635	1.59	Hp 2 - 1	168.9	462	56.9	4.8	9.7	10.4	18.2	5.99	7/19	0.29	0.58	0.62	1.03	29.1

- 48 -				H a p t o g l o b i n e							Fibrinogen		G l o b u l i n e						Globulin Absol. %						
Krankenblatt	Datum	Name	Diagnose	Ablesewert Pyrette		Titrl.-Wert Hb-Hp-Leer		Mittlerer Titrl.-Wert	Index	TyF	Hp-Konz. mg %	Konz. mg %	Albumin Relat. %	α_1	α_2	β	γ	Ges. EW	B K S	α_1	α_2	β	γ	α_2 Hp	Quot.
K 21/ ⁶² / ₃₅	27.4.62	Terletzki, Konrad	C.P. destr. Osteoporose	1.67	1.71	0.95	0.96	0.955	2.38	Hp 2 - 1	252.9	497	48.0	7.3	14.3	8.9	21.5	6.46		0.47	0.93	0.58	1.40	27.2	
F 1170/61	26.4.62	Biank, Anna	C.P. appos. Mischform	1.98	1.96	1.20	1.21	1.205	3.01	Hp 2 - 1	319.8	382	49.6	5.8	10.0	14.6	20.0	7.03	10/22	0.41	0.70	1.03	1.41	45.7	
				0.72	0.74																				
F 2299/62	30.4.62	Rambaw, Olga	Arthrosis deformans	1.01	1.07	0.29	0.33	0.310	0.78	Hp 2 - 1	82.8	275	54.4	4.7	8.7	12.4	19.8	6.27	11/26	0.29	0.55	0.78	1.24	15.1	
K 545/62	30.4.62	Aigner, Adolf	Arthr. def. Osteoporose	1.01	1.00	0.29	0.26	0.275	0.69	Hp 1 - 1	73	248	59.3	4.4	7.6	11.6	17.1	7.41	5/11	0.33	0.57	0.86	1.27	12.8	
F 1704/61	7.5.62	Grün, Else	C.P.	1.12	1.21	0.40	0.47	0.435	1.09	Hp 2 - 2	115.7	361	49.8	6.4	9.3	13.4	21.1	6.37	23/54	0.41	0.59	0.84	1.34	19.6	
F 2546/62	13.5.62	Fuginiti, Domenico	beg. C.P.	1.00	1.00	0.28	0.26	0.270	0.68	Hp 2 - 1	72.2	264	50.0	6.1	10.9	12.5	20.5	6.68		0.43	0.73	0.82	1.37	9.9	
				0.70	0.70																				
K 2530/62	14.5.62	Schmücher, Karoline	Arthrosis Spondylosis def. Osteochondr.	1.14	1.24	0.44	0.54	0.490	1.23	Hp 2 - 2	131.5	409	47.6	5.7	9.7	13.4	23.6	11.6	10/29	0.66	1.12	1.55	2.47	11.7	
K 2547/62	14.5.62	Schultze, Gerta	Arthrosis def.	0.98	0.89	0.28	0.19	0.235	0.59	Hp 2 - 2	63.1	297	55.4	5.1	10.0	12.4	17.1	6.46	7/28	0.33	0.65	0.80	1.11	9.7	
	15.5.62	Friedl, Maria	Arthrosis def. Arthritis psor. Psoriasis	1.13	1.16	0.43	0.46	0.445	1.12	Hp 2 - 2	120.0	470	50.3	5.0	11.2	12.8	20.7	6.94	20/49	0.35	0.79	0.88	1.43	13.2	
428/61	15.5.62	Loderbank, Wilhelme	Arthr. def. Spondylarthr.	1.04	1.05	0.34	0.35	0.345	0.86	Hp 2 - 1	91.9	303	51.2	4.7	11.1	11.2	21.8	7.22	9/24	0.34	0.80	0.81	1.57	11.5	
K 2578/62	15.5.62	Ebner, Ernst	C.P. appos. LWS-Syndr.	1.76	1.70	1.06	1.00	1.030	2.58	Hp 2 - 1	276	312	55.0	5.8	11.0	11.4	16.8	6.75	13/54	0.39	0.74	0.76	1.14	37.3	
F 2475/62	16.5.62	Stahl, Wilhelmine	Degen. WS- Syndr.	1.25	1.31	0.55	0.61	0.565	1.41	Hp 1 - 1	151	349	52.1	3.3	10.2	13.7	18.7	7.5	14/55	0.39	0.77	1.05	1.41	19.6	
F 2552/62	18.5.62	Lebek, Zita	beg. C.P.	1.28	1.22	0.46	0.39	0.425	1.06	Hp 1 - 1	113	301	42.2	7.7	9.0	15.0	26.1	7.26	5/14	0.56	0.65	1.08	1.90	17.4	
F 2583/62	18.5.62	Schmid, Therese	Arthr.-arthrit. Mischform	1.13	1.12	0.31	0.29	0.300	0.75	Hp 2 - 1	60.0	263	50.2	4.7	8.5	10.5	20.1	7.89	48/88	0.37	0.67	0.82	1.58	11.9	
				0.82	0.83																				
1431/60	18.5.62	Wellbacher, Franziska	Rheumat. Mitralvitium	1.09	1.14	0.27	0.31	0.290	0.73	Hp 1 - 1	78.0	312	45.8	6.2	9.3	10.6	28.1	8.17	16/35	0.31	0.76	0.86	2.25	10.2	
F 2627/62	20.5.62	Hobelsberger, Viktoria	Periarthr. h. so. C.P. appos.	1.24	1.29	0.42	0.46	0.440	1.10	Hp 2 - 1	116.8	338	51.9	4.2	9.6	12.3	22.0	8.17	18/36	0.34	0.78	1.00	1.79	14.9	
F 2683/62	22.5.62	Peer, Katharina	WS-Syndr.	0.88	0.89	0.06	0.06	0.060	0.15	Hp 2 - 1	16.3	308	55.3	5.7	9.0	10.0	20.0	6.74	19/42	0.37	0.61	0.68	1.35	2.7	
F 44/20/61	21.5.62	Henritzi, Therese	Arthros. def. Osteoporose	1.32	1.33	0.50	0.50	0.500	1.25	Hp 2 - 1	133.8	220	55.2	5.8	8.9	10.7	19.4	7.51	5/14	0.43	0.66	0.80	1.44	20.3	

Krankenblatt	Datum	Name	Diagnose	H a p t o g l o b i n e					Fibrinogen		G l o b u l i n					Globulin Absol. %					Quot.			
				Ablesewert Byrette		Tit.-Wert Hb-Hp-Leer	Mittlerer Tit.-Wert	Index	Typ.	Hp-Konz. mg %	Konz. mg %	Albumin Relat. %	α_1	α_2	β	γ	Ges. EW	B K S	α_1	α_2		β	γ	$\frac{\alpha_2}{Hp}$
				0.80	0.84																			
K 1301	24.5.62	Zittger, Charlotte	Degen. WS-Syndr.	1.26	1.35	0.46	0.51	0.485	1.21	Hp 2 - 1	129.1	299	50.2	6.6	11.0	12.2	20.0	7.79		0.51	0.85	0.94	1.55	15.2
P 2670/61	24.5.62	Gölnzer, Max	C.P. destr. Mischform Gicht	1.44	1.43	0.64	0.59	0.615	1.54	Hp 2 - 1	164.5	356	48.9	6.6	10.9	14.8	13.8	7.32	35/65	0.48	0.80	1.08	1.01	20.5
K 2799/62	26.5.62	Lauffer, Marlena	C.P. appos. Mischform	1.39	1.42	0.59	0.58	0.585	1.46	Hp 2 - 1	156.0	407						7.79	6/19					
P 5436/61	28.5.62	Exler, Liselotte	C.P. ohne RÖ. WS-Syndr.	1.11	1.16	0.31	0.32	0.315	0.78	Hp 2 - 1	82.7	305	55.2	5.0	8.7	12.1	19.0	7.60	6/16	0.38	0.66	0.92	1.45	12.5
				0.74	0.70																			
P 833/62	30.5.62	Kuhn, Therese	C.P. ohne RÖ. Osteochondr.	1.46	1.45	0.72	0.75	0.735	1.82	Hp 1 - 1	195.0	378	47.3	4.8	11.2	13.0	23.7	6.37	10/26	0.31	0.70	0.82	1.50	27.8
P 2680/62	4.6.62	Halbig, Ida	C.P. destr. Mischform, Spondylarthr.	1.48	1.33	0.74	0.63	0.685	1.72	Hp 2 - 1	182.8	305	49.5	3.6	10.1	12.4	22.4	7.03	9/27	0.39	0.72	0.88	1.57	25.4.
1670/60	8.6.62	Schwirgartzky, Horst	C.P. ohne RÖ.-Klass.	1.70	1.64	0.96	0.94	0.950	2.36	Hp 2 - 2	253	341	52.1	5.2	11.0	8.4	23.3	9.22	14/38	0.48	1.02	0.78	2.12	24.4
P 4531/61	9.6.62	Thorowsky, Elfriede	WS-Syndrom	1.03	1.04	0.29	0.34	0.315	0.78	Hp 2 - 2	82.7	330	62.0	7.3	10.1	10.0	10.6	8.08	10/25	0.59	0.82	0.81	0.86	10.1
				0.65	0.66																			
K 6819/61	6.6.62	Micio, Branislawa	C.P. ohne RÖ.-Klass	1.26	1.26	0.61	0.60	0.605	1.52	Hp 2 - 1	161.4	248	61.9	2.8	7.1	10.4	17.8	7.41	9/21	0.21	0.53	0.77	1.32	30.4
3026/62	12.6.62	Fronauer, Luitpold	WS-Syndr. Osteochondr.	1.00	1.01	0.35	0.35	0.350	0.86	Hp 2 - 2	92.1	277	50.9	6.2	10.5	8.6	23.8	7.41	5/15	0.46	0.78	0.64	1.76	11.8
P 78/62	8.6.62	Mayer, Auguste	C.P. destr. Spondylarthr.	1.86	1.94	1.21	1.28	1.245	3.15	Hp 1 - 1	334.6	330	52.5	5.5	10.8	12.4	18.8	7.41	15/35	0.41	0.81	0.92	1.39	41.3
P 4211/61	8.6.62	Schabel, Bernhard	C.P. destr.	1.69	1.75	1.04	1.09	1.065	2.65	Hp 2 - 1	281.5	418	51.8	7.2	12.1	10.1	18.8	6.56	10/30	0.47	0.78	0.63	1.22	33.4
				0.70	0.70																			
K 3458/61	14.6.62	Schöpf, Sofie	C.P. destr. app. Mischform	1.66	1.70	0.96	1.00	0.980	2.45	Hp 2 - 2	260.3	378	49.0	5.0	10.1	14.2	21.7	7.41	18/44	0.36	0.75	1.05	1.60	32.0
K 3096/62	15.6.62	Bunte, Erika	C.P. destr.	0.93	1.81	1.23	1.11	1.170	2.93	Hp 2 - 2	312.2	517	47.6	5.1	12.8	1	22.1	7.75	48/82	0.38	1.10		1.68	28.4
P 3117/62	19.6.62	Schäfer, Maria	C.P. destr. mit Iridocye	0.88	0.85	1.18	1.15	1.165	2.90	Hp 2 - 1	310.1	277	54.1	6.2	11.4	9.5	18.8	7.32	30/67	0.45	0.83	0.69	1.37	37.3
K 3102	19.6.62	Kölbl, Victoria	Keilarthrose	1.68	1.72	0.98	1.02	1.000	2.50	Hp 1 - 1	266.6	352	47.3	7.7	9.7	12.7	22.6	7.68	28/66	0.59	0.74	0.98	1.73	36.0
				0.63	0.64																			
2342/62	20.6.62	Lüdke, Rolf	C.P.	1.58	1.51	0.95	0.87	0.910	2.26	Hp 2 - 1	233	398	50.5	8.1	9.4	12.2	19.8	7.22	15/35	0.59	0.68	0.88	1.44	34.2

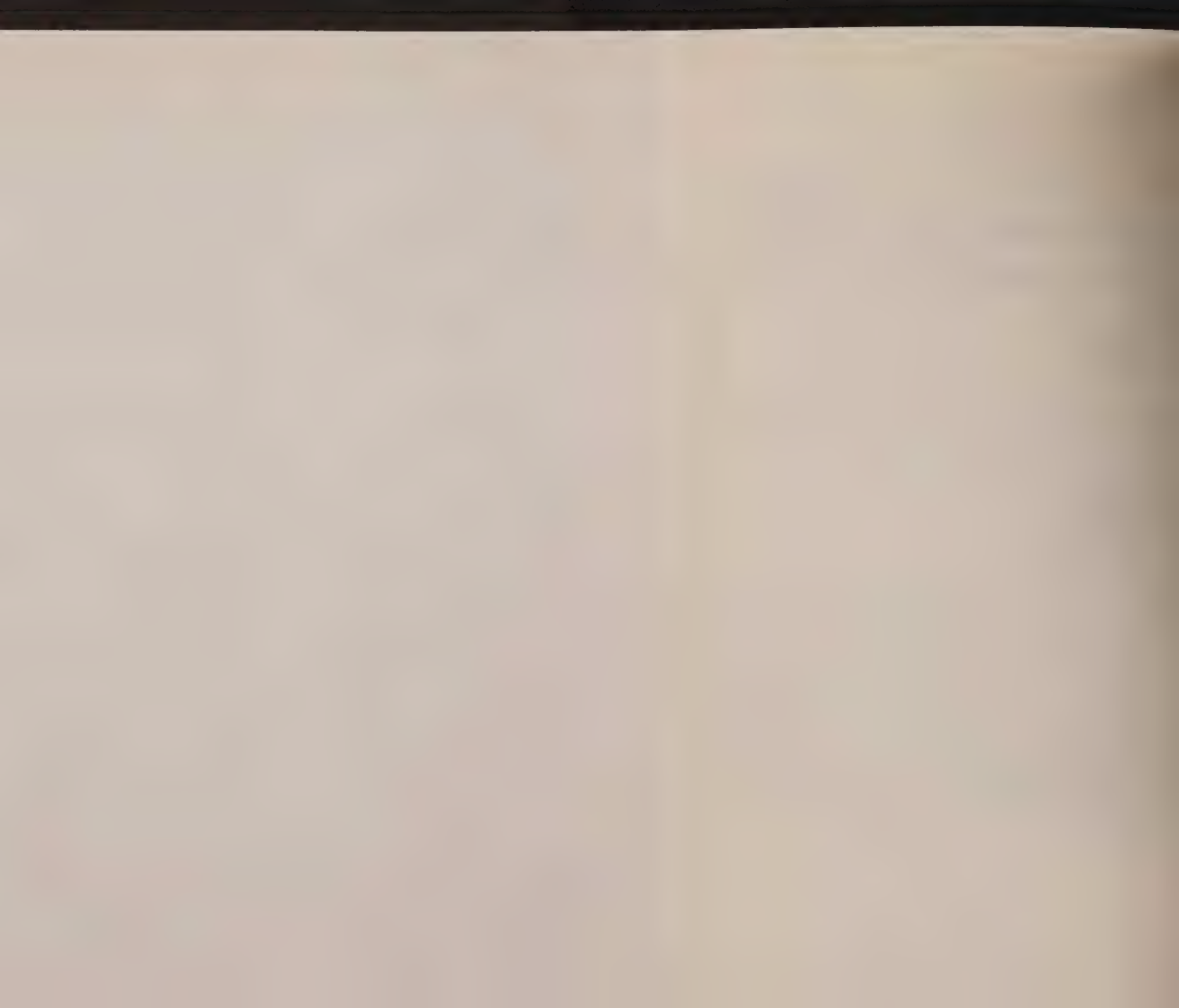
Krankenblatt	Datum	Name	Diagnose	H a p t o g l o b i n e						Fibrinogen		G l o b u l i n e						Globulin Absol. %							
				Ablesewert Byrette		Titrl.-Wert Hb-Hp-Leer		Mittlerer Titrl.-Wert		Index	Typ	Hp-Konz. mg %	Konz. mg %	Albumin Relat.%	α_1	α_2	β	γ	Ges. EW	BKS	α_1	α_2	β	γ	$\frac{\alpha_2}{\beta}$ Quot.
P 3155/62	20.6.62	Dorn, Theodor	C.P. ohne RÖ.	0.97	1.00	0.34	0.36	0.350	0.87	Hp 2 - 1	92.9	350	47.2	5.7	9.2	10.9	27.0	8.84		0.51	0.82	0.96	2.38	11.3	
K 3190/62	20.6.62	Siclaff, Margarethe	C.P. destr.	1.62	1.50	0.99	0.86	0.885	2.23	Hp 2 - 1	237	398	50.0	6.0	12.6	13.8	17.6	7.60		0.46	0.96	1.05	1.34	24.7	
P 3133/62	20.6.62	Schrudner, Joseph	C.P. ohne RÖ.	1.26	1.20	0.63	0.56	0.595	1.49	Hp 2 - 1	159.8	299	51.7	6.5	8.9	10.8	22.1	7.60		0.49	0.67	0.82	1.67	25.3	
				0.66	0.62																				
K 3173/62	20.6.62	Haras, Josef	C.P. destr.	1.36	1.31	0.70	0.69	0.695	1.75	Hp 2 - 1	186.8	387	41.4	6.8	12.5	9.5	29.8	6.94	15/40	0.47	0.86	0.66	2.05	21.7	
K 2202/62	25.6.62	Eberhardt, Maria	Diabetes C.P.	1.12	1.07	0.46	0.45	0.455	1.13	Hp 2 - 1	120.0	464	50.6	5.5	10.4	11.8	21.7	7.89		0.42	0.82	0.93	1.71	14.6	
P 3200/62	25.6.62	Pfisterer, Emilie	C.P. destr.	0.86	0.92	0.20	0.30	0.250	0.62	Hp 2 - 2	66.4	290	48.7	5.1	9.8	10.9	25.5	8.17	8/21	0.41	0.79	0.88	2.06	8.4	
K 3274/62	26.6.62	Rüd, Werner	C.P. ohne RÖ.	1.83	1.80	1.17	1.18	1.175	2.93	Hp 2 - 1	322.6	462	48.7	6.5	10.8	11.6	22.4	7.79	30/60	0.51	0.84	0.90	1.74	39.6	
				0.62	0.65																				
P 3170/61	27.6.62	Feiner, Maria	C.P.	1.19	1.15	0.57	0.50	0.535	1.32	Hp 2 - 1	142.1	337	60.0	7.3	9.6	10.3	12.8	6.36	7/18	0.46	0.61	0.65	0.81	23.3	
P 5181/61	28.6.62	Guntendorf, Martha	C.P.	0.93	0.87	0.31	0.22	0.355	0.88	Hp 2 - 2	94.5	361	49.5	5.4	9.6	10.5	25.0	7.22	11/29	0.38	0.69	0.75	1.81	13.6	
161/60	28.6.62	Müller, Albertine	Arthr. def.	1.08	1.04	0.46	0.39	0.325	0.81	Hp 2 - 1	94.0	299	55.7	5.9	9.7	11.8	16.9	8.64	5/14	0.51	0.84	1.02	1.46	11.2	
P 1998/62	2.7.62	Mauersmaier, Maria	C.P. appos. Mischform Arthrose	0.96	0.94	0.34	0.29	0.315	0.79	Hp 1 - 1	92.8	220	54.6	4.5	7.2	9.5	14.2	10.07	6/19	0.48	0.76	1.01	2.56	12.2	
				0.64	0.68																				
1803/60	29.6.62	Kuffner, Rudolf	C.P. destr.	1.95	1.90	1.31	1.22	1.265	3.15	Hp 2 - 2	334.6	756	36.7	9.2	15.4	13.9	24.8	7.79	85/120	0.72	1.19	1.07	1.92	28.1	
P 3403/62	3.7.62	Rupp, Agnes	C.P. destr.	1.73	1.80	1.09	1.12	1.105	2.75	Hp 2 - 1	292.1	488	47.9	6.0	12.3	10.5	23.3	8.55		0.51	0.89	1.98	1.96	32.8	
P 3451/62	5.7.62	Tomascheck, Peter	Spondylarthr. C.P.	1.40	1.50	0.76	0.82	0.790	1.99	Hp 2 - 2	211.4	334	47.1	7.0	11.0	10.1	24.8	7.41	14/34	0.52	0.82	0.74	1.84	25.8	
P 3501/62	9.7.62	Much, Maria	Arthrosis	1.01	1.03	0.37	0.35	0.360	0.90	Hp 1 - 1	95.6	316	55.6	5.4	7.8	11.5	15.7	6.93	8/19	0.37	0.54	0.80	1.37	17.7	
				0.66	0.68																				
K 3548/62	10.7.62	Wittmann, Therese	Osteoporose C.P.	1.44	1.43	0.78	0.75	0.765	1.81	Hp 2 - 1	192.3	446	49.4	5.8	9.8	12.5	22.5	5.22	12/31	0.31	0.51	0.65	1.17	37.7	
P 3252/62	10.7.62	Sollart, Martha	WS-Syndr. Arthr. def. C.P.	1.18	1.14	0.52	0.46	0.490	1.23	Hp 2 - 1	130.6	235	62.2	3.9	6.8	10.7	16.9	7.76	14/32	0.31	0.52	0.83	1.29	25.1	

Krankenblatt	Datum	Name	Diagnose	H a p t o g l o b i n e						Fibrinogen		G l o b u l i n e					Globulin Absol. %					Quot.		
				Ablesewert Byrette		Tit.-Wert Hb-Hp-Leer	Mittlerer Tit.-Wert	Index	Typ	Hp-Konz. mg %	Konz. mg %	Albumin Relat.%	α_1	α_2	β	γ	Ges. EW	B K S	α_1	α_2	β		γ	$\frac{\alpha_2}{Hp}$
P 3481/62	6.7.62	Schmidtlein, Elisabeth	C.P. def. Arthrose	1.86	1.93	1.20	1.25	1.225	3.13	Hp 2 - 1	332.5	497	42.5	7.8	12.8	12.6	24.3	6.46	55/91	0.51	0.83	0.82	1.56	41.2
P 3553/62	11.7.62	Strauß, Lydia	WS-Syndr. Arthrose	1.32	1.35	0.66	0.67	0.665	1.66	Hp 1 - 1	176.3	330	50.7	5.0	10.0	10.7	23.6	7.31	9/26	0.37	0.73	0.78	1.73	24.1
				0.79	0.80																			
K 6018/61	10.7.62	Perzl, Johann	C.P. destr.	2.11	2.12	1.32	1.32	1.320	3.30	Hp 2 - 2	350.6	616	40.2	7.7	13.0	11.9	27.2	5.22	50/90	0.40	0.68	0.62	1.42	51.5
P 3451/62	10.7.62	Tomascheck, Peter	C.P.	1.64	1.61	0.85	0.81	0.830	2.15	Hp 2 - 1	228	407	49.6	6.5	11.0	11.1	21.8	7.79	14/34	0.51	0.83	0.84	1.69	27.5
K 2268/61	12.7.62	Leis, Katharina	C.P. destr. Mischform	1.47	1.56	0.68	0.76	0.720	1.43	Hp 2 - 1	151.9	301	43.8	7.7	10.0	9.2	29.3	6.55	24/51	0.50	0.66	0.60	1.91	23.0
P 3613/62	13.7.62	Späth, Josepha	unklare rheumat. Beschwerden u. Gallenbeschwerden	1.74	1.74	0.96	0.54	0.945	2.37	Hp 2 - 1	251.8	350	53.7	5.8	10.8	13.4	16.3	6.27	8/26	0.36	0.68	0.84	1.02	37.0
				0.78	0.78																			
K 6136/62	16.7.62	Born, Marga	C.P.	1.55	1.58	0.77	0.80	0.785	1.94	Hp 2 - 1	206.1	373	49.1	7.2	10.1	13.5	20.1	7.03	14/36	0.51	0.71	0.96	1.42	29.0
K 3753/62	20.7.62	Potyka, Agnes	C.P.	1.12	1.09	0.34	0.31	0.325	0.81	Hp 1 - 1	86.0	245	55.1	5.5	8.6	10.9	19.8	7.60	8/20	0.42	0.66	0.82	1.50	13.2
P 3788/62	24.7.62	Panyi, Joseph	Arthrose	1.35	1.35	0.57	0.55	0.560	1.40	Hp 2 - 1	148.7	365	48.9	6.1	8.0	10.2	26.8	5.51	3/7	0.34	0.44	0.56	1.48	33.6
P 3825/62	27.7.62	Auemüller, Gustav	Gicht	1.83	1.76	1.05	0.98	1.015	2.54	Hp 2 - 1	269.8	298	40.1	7.8	19.3	13.9	18.9	5.41	86/115	0.42	1.04	0.75	1.02	25.4
665/61	25.7.62	Schmid, Therese	C.P. destr. Mischform	1.79	1.70	1.01	0.92	0.965	2.41	Hp 2 - 1	256.0	306	48.0	6.3	9.7	14.7	21.3	7.41	27/62	0.47	0.72	1.09	1.57	35.5

Haptoglobin	Gesamt- Fall- Zahl	Hp-Erhöhung Toleranzbereich 70 %		Hp-Erhöhung Toleranzbereich 90 %		Hp-Erhöhung Toleranzbereich 95 %		Hp-Erhöhung Toleranzbereich 98 %	
		Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Erwartungswert (Normalverteilung)		15,0		5,0		2,5		1,0	
<u>Chron. P.A.</u>									
destr. Typ	20	14	70,0	14	70,0	14	70,0	14	70,0
appos. Typ	6	2	33,3	2	33,3	2	33,3	2	33,3
destr.-appos. Typ	1	0		0		0		0	
ohne Rö. Veränd.	<u>28</u>	<u>17</u>	<u>60,7</u>	<u>15</u>	<u>53,5</u>	<u>13</u>	<u>46,4</u>	<u>11</u>	<u>39,3</u>
Gesamt	55	33	60,0	31	56,3	29	52,7	27	49,1
Arthrosis deformans	15	5	33,3	5	33,3	3	20,0	3	20,0
Arthrot.-arthrit.									
<u>Mischformen mit</u>									
destr. Veränder.	4	4	100,0	3	75,0	3	75,0	2	50,0
appos. Veränder.	5	3	60,0	3	60,0	2	40,0	2	40,0
destr.-appos. Veränd.	1	1		1		1		1	
ohne arthr. Veränd.	<u>1</u>	<u>0</u>		<u>0</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
Gesamt	11	8	72,7	7	63,6	6	54,5	5	45,4
M. Sjögren	1	0		0		0		0	
Arthritis psoriat.	1	0		0		0		0	
Gicht	2	1		1		1		1	
Infektrheumatoid	1	0		0		0		0	
Rheumat. Mitralvitium	1	0		0		0		0	
Unklare rheumat. u. Gallenbeschwerden	1	1		1		1		1	
WS-Syndr. + Prostata-Adenom	1	1		1		0		0	
Degen. WS-Veränderungen	8	1	12,5	1	12,5	1	12,5	0	0,0

Fibrinogen

	Gesamt- Fall-Zahl	Fibrinogenspiegel in mg % Fälle — %		Fibrinogenspiegel in mg % Fälle — %		Fibrinogenspiegel in mg % Fälle — %		Fibrinogenspiegel in mg % Fälle — %	
		200 - 300		300 - 400		400 - 500		500	
<u>Chron. P.A.</u>									
destr. Typ	20	2	10,0	7	30,5	8	40,0	3	15,0
appos. Typ	6	1	16,6	4	66,6	1	16,6	0	0,0
destr.-appos. Typ	1	0		1		0		0	
ohne Rö.-Veränd.	<u>28</u>	<u>7</u>	<u>25,0</u>	<u>14</u>	<u>50,0</u>	<u>4</u>	<u>14,2</u>	<u>1</u>	<u>3,7</u>
Gesamt	55	10	18,2	26	47,3	13	23,6	4	7,3
Arthrosis deformans	15	6	40,0	7	46,6	2	13,3	0	
Arthrot.-arthrit.									
<u>Mischformen mit</u>									
destr. Veränderung	4	0		4	100,0	0		0	
appos. Veränderung	5	2	40,0	1	20,0	2	40,0	0	
destr.-appos. Veränd.	1	0		1		0		0	
ohne arthrot. Veränd.	<u>1</u>	<u>1</u>		<u>0</u>		<u>0</u>		<u>0</u>	
Gesamt	11	3	27,3	6	54,5	1	9,1	0	
M. Sjögren	1	0		0		1		0	
Arthritis psoriat.	1	0		0		1		0	
Gicht	2	1		1		0		0	
Infektrheumatoid	1	1		0		0		0	
Rheumat. Mitralvitium	1	0		1		0		0	
Unklare rheumat. u. Gallenbeschw.	1	0		1		0		0	
WS-Syndr. + Prostata-Adenom	1	0		1		0		0	
Degen. WS-Veränderungen	8	4	50,0	4	50,0	0	0,0	0	0,0



C. MATHEMATISCH-STATISTISCHE AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Den Untersuchungen von Abhängigkeiten zweier Größen geht

1. die mathematisch-statistische Beschreibung der Meßgrößen voraus. Lage und Bereich jeder Wertmenge M mit den Meßwerten x_i sind durch arithmetisches Mittel $\bar{x}$, Standardabweichung s und mittlere quadratische Abweichung s_x^2 charakterisiert.
2. Die Abhängigkeit zweier Beobachtungsgrößen wird durch die Korrelation der Meßreihen ausgedrückt.

Die statistische Meßzahl der Korrelation, der Korrelationskoeffizient r_{xy} , charakterisiert die Strenge der Abhängigkeit zweier Beobachtungsreihen. Unter Bedingungen der Linearität nimmt er für eine Stichprobe einen empirischen Wert an zwischen 0 (ideale Unabhängigkeit) und 1 (ideale Abhängigkeit) : $0 = r_{xy} = 1$.

Ob das empirisch beobachtete Maß an Abhängigkeit mit genügend kleiner Irrtumswahrscheinlichkeit p ($p = 0,05$) auch für weitere gleichbedingte Experimente vorauszusagen ist, läßt sich mittels einer empirischen Prüfgröße F_{emp} testen.

In Abhängigkeit von den Freiheitsgraden und der zugelassenen Irrtumswahrscheinlichkeit p ist zu entscheiden, ob eine Korrelation existiert. Die Existenz einer Korrelation ist notwendig, jedoch nicht hinreichende Bedingung, um auf eine kausale Abhängigkeit zwischen den beiden beobachteten Größen zu schließen. Sie erlaubt jedoch die Art der Regression einer der Beobachtungsgrößen zu bestimmen.

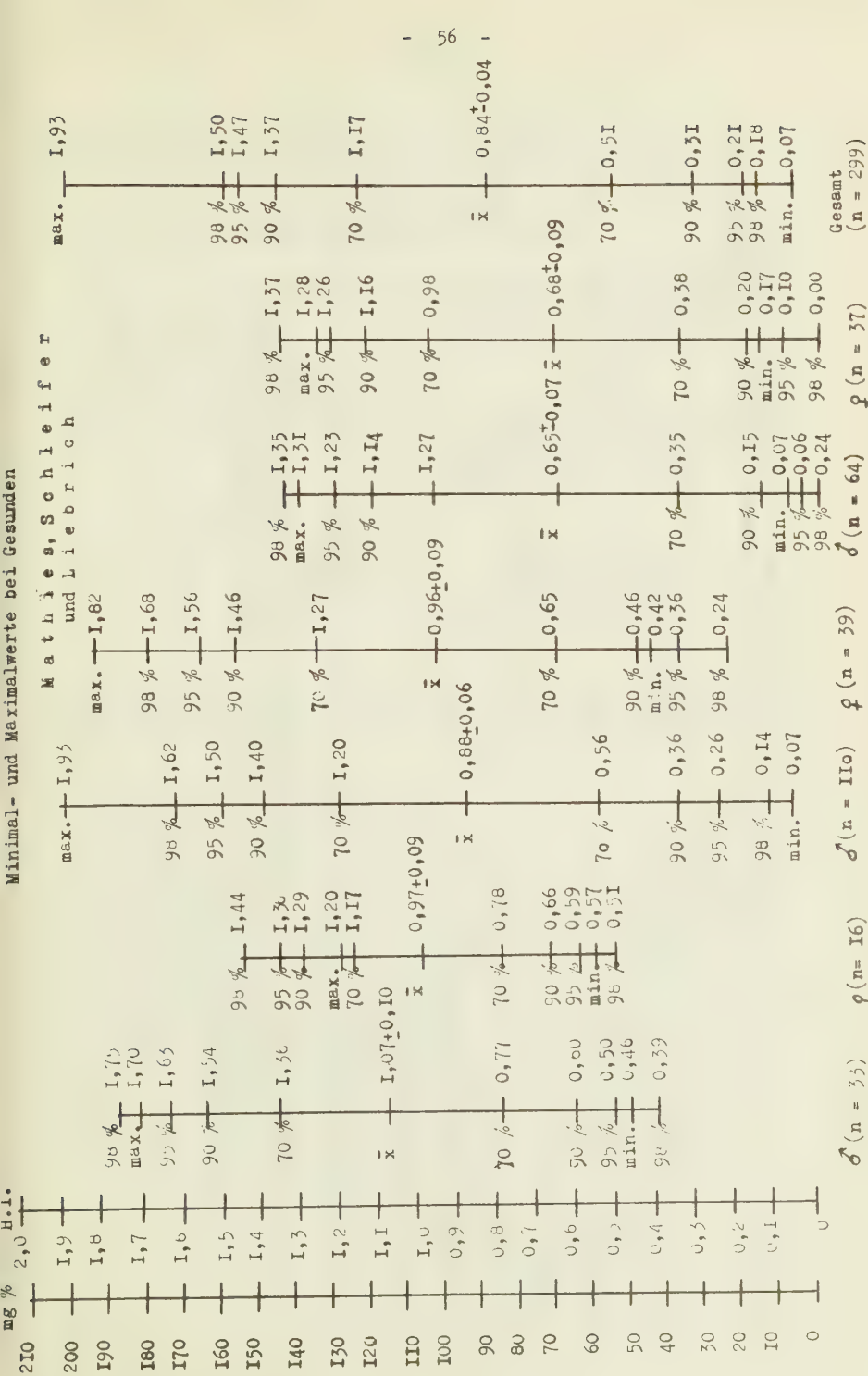
Der Regressionskoeffizient b_x ist ein Maß für die mittlere Veränderung der Meßgröße y bezüglich einer Änderung der Meßgröße x um eine Einheit. Er bestimmt als Tangensfunktion der Meßgröße x die Neigung α der Regressionsgeraden y gegen die Koordinatenachse der Meßgröße x : $\text{Tang. } \alpha = y$.

3. Die Häufigkeiten der Haptoglobulinwerte, mit denen die pathologischen Fälle des rheumatischen Formenkreises den Toleranzbereich normaler Verhältnisse überschreiten, wurden hier gegenüber vorgegebenen Haptoglobinspiegeluntersuchungen an 299 Blutspenderseren von MATHIES, SCHLEIFER und LIEBRICH (79) mittels χ^2 -Methoden getestet.

mg % H.I.

Minimal- und Maximalwerte bei Gesunden

Mathies, Schleifer
und Liebrich



Messgröße	Anzahl der Beobachtungswerte	Arithm. Mittel $\bar{x}$	Standardabweichung s	Mittlere Abweichung $s_{\bar{x}}$	Vertrauensintervalle (95 % Toleranzbereich)
Haptoglobulin-Index HI	88	1.495	0.944	0.101	1.30 - 1.70
Hp-Anteil am alpha-2-Globulin in %	79	21.81	12.94	1.46	18.9 - 24.7
alpha-2-Globulin in g/cm ³	79	0.732	0.139	0.016	0.70 - 0.76
Fibrinogen in mg/cm ³	88	357.6	87.1	9.3	339.00 - 375.00
BSR (1-Std.-Wert) in mm/Std.	85	19.2	17.7	1.9	15.5 - 22.9
alpha-1-Globulin rel. %	88	5.94	1.08	0.12	5.71 - 6.17
alpha-2-Globulin rel. %	88	10.15	1.84	0.20	9.76 - 10.54

Tab. 10: Die Tabelle zeigt arithmetisches Mittel $\bar{x}$ und Abweichungen s bzw. $s_{\bar{x}}$ der beobachteten Größen (Korrelationsvariable) sowie die Vertrauensintervalle für den 95 % Toleranzbereich.

Korrelationsbetrachtungen

1. Hp-Index - Hp-Anteil am alpha-2-Globulin in %

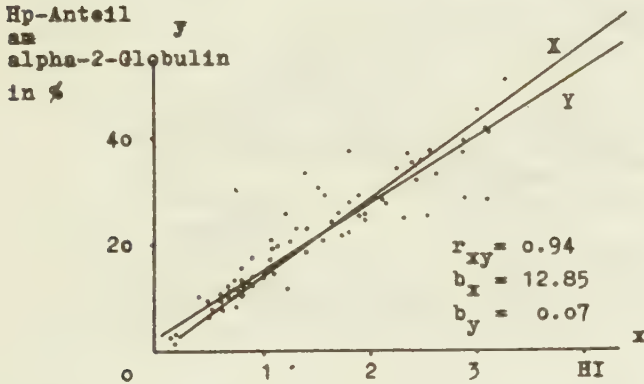


Abb. 8: Abhängigkeit des Hp-Index vom prozentualen Hp-Anteil am alpha-2-Globulin

Gleichungen der Regessionsgeraden:

$$y = 12,852 x + 2,260$$

$$x = 0,069 y + 0,023$$

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuchsreihe sagen aus, daß eine gesicherte Abhängigkeit zwischen Hp-Index und dem Haptoglobin-Anteil am alpha-2-Globulin besteht (Korrelationskoeffizient $r_{xy} = 0,94$, $p = 0,001$). Überdies gibt der ermittelte Regressionskoeffizient $b = 12,85$ an, daß sich der Haptoglobin-Anteil am alpha-2-Globulin je Hp-Index-Einheit um 12,85 % ändert (bezogen auf Hp-Index-Werte von $1,5 \pm 0,1$ = Mittel und Abweichung aus 88 Einzelbestimmungen).

2. Hp-Index - Absolute Menge alpha-2-Globulin



Abb. 9: Abhängigkeit der Menge des alpha-2-Globulin vom HI

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$y = 0,052 x + 0,654$$

$$x = 0,388 y - 0,228$$

Die Experimente ergaben unter Zugrundelegung unserer 79 Einzelbestimmungen zwar im Mittel höhere alpha-2-Globulin-Werte bei höheren Haptoglobin-Index-Werten, jedoch scheint diese Abhängigkeit statistisch nicht hinreichend gesichert, so daß nicht geschlossen werden kann, daß HI-Steigerungen prinzipiell alpha-2-Globulin-Vermehrung zur Folge haben. Insbesondere besteht keine Abhängigkeit zwischen HI und alpha-2-Globulin-Vermehrung, geschweige denn eine Korrelation zwischen beiden Größen.

3. Hp-Index - Relativer alpha-2-Globulin-Anteil in %

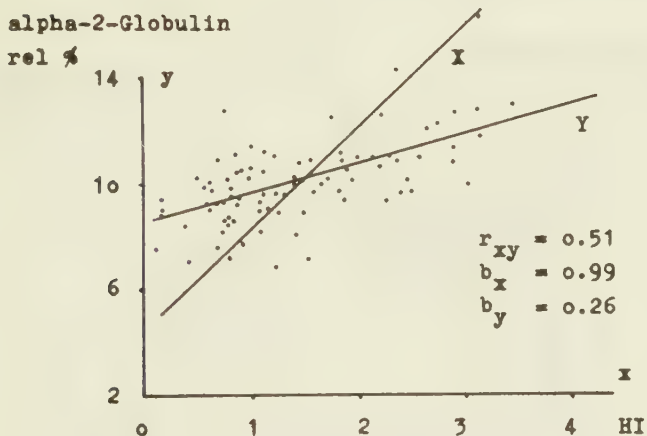


Abb. 10: Korrelation von relativem alpha-2-Globulin-Anteil in % und Haptoglobin-Index

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$y = 0,989 x + 8,671$$

$$x = 0,262 y - 1,162$$

Diese Versuchsreihe zeigt im Mittel eine strengere Abhängigkeit, jedoch auch keine direkte. Für den Einzelfall ist diese Abhängigkeit jedoch nicht ausreichend, um einem alpha-2-Globulinwert einen bestimmten Haptoglobin-Index-Wert zuzuordnen.

4. Hp-Index - Relativer alpha-1-Globulin-Anteil in %

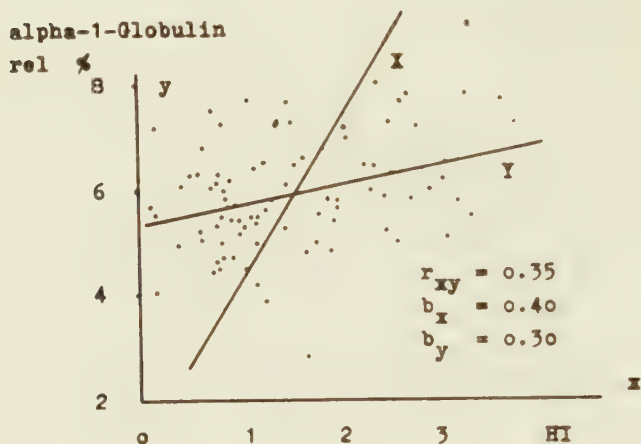


Abb. 11: Korrelation von relativem alpha-1-Globulin-Anteil in % und Haptoglobin-Index

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$y = 0,398 x + 5,345$$

$$x = 0,303 y - 0,305$$

Bei Betrachtung der Mittelwerte läßt auch diese Versuchreihe nur eine schwache Abhängigkeit des relativen alpha-1-Globulins vom Hp-Index erkennen, wobei allerdings bei einer Steigerung des alpha-1-Globulins nicht auch eine Steigerung des Hp-Indexes um einen bestimmten Betrag erfolgen muß.

Im Einzelfall können durchaus bei normalem alpha-1-Globulin erhöhte Hp-Index-Werte vorkommen und umgekehrt ergeben sich bei normalem Hp-Index erhöhte alpha-1-Globulin-Werte.

5. Hp-Index - Fibrinogenkonzentration

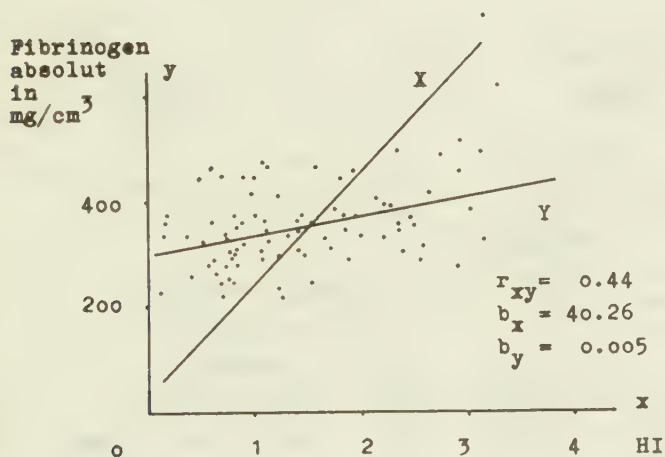


Abb. 12: Abhängigkeit der absoluten Fibrinogenkonzentration vom Haptoglobin-Index

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$y = 40,263 x + 297,445$$

$$x = 0,005 y - 0,197$$

In dieser Versuchsreihe findet sich ebenfalls bei Betrachtung des Gesamtkollektivs eine mittlere Steigerung des Haptoglobin-Index. Da der Korrelationskoeffizient $r_{xy} = 0,44$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,005 gesichert ist, existiert diese Abhängigkeit, wenn auch eine direkte Abhängigkeit der Werte untereinander entsprechend der Verteilung der Einzelwerte abzulehnen ist.

Im Einzelfall bedingt also die Steigerung des Haptoglobin-Index in einem bestimmten Bereich nicht eine Steigerung des Fibrinogens um einen bestimmten Betrag.

6. BSR - Absolute Fibrinogenkonzentration

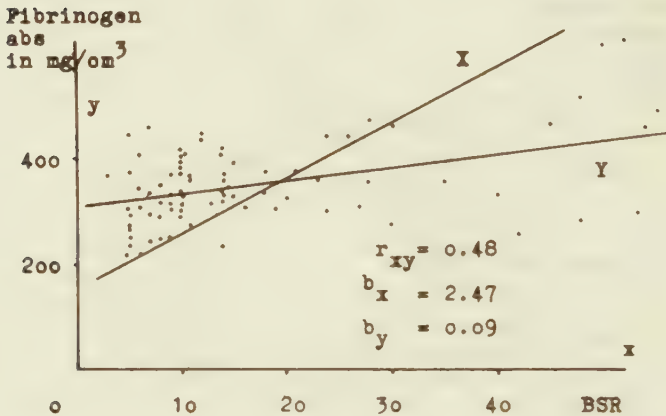


Abb. 13: Zusammenhang zwischen absoluter Fibrinogenkonzentration und der BSR

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$y = 2,466 x + 309,249$$

$$x = 0,095 y - 14,546$$

Die Meßwerte mit ihrer Regressionsgeraden für Fibrinogen zeigen, daß die meisten Fibrinogenwerte in einem bestimmten Bereich der BSR liegen, so daß daraus schon eine direkte Abhängigkeit der beiden Größen nicht zu ersehen ist.

7. Hp-Index - Blutkörperseenkungsreaktion

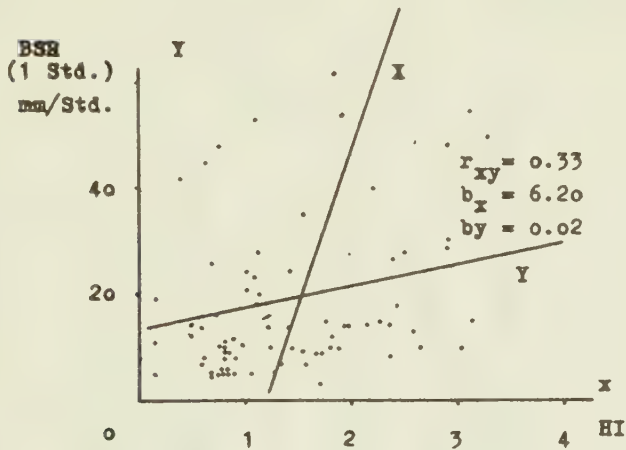


Abb. 14: Zusammenhang von Blutsenkungsreaktion und HI

Gleichungen der Regressionsgeraden:

$$y = 6,200 x + 10,356$$

$$x = 0,018 y + 1,169$$

Auch in dieser Versuchsreihe besteht bei Betrachtung der Mittelwerte eine schwache Abhängigkeit der Blutsenkungsreaktion von den Haptoglobin-Index-Werten, jedoch liegen bei einer Steigerung des Haptoglobin-Index nicht gleichzeitig Beschleunigung der Blutsenkungsreaktion um einen bestimmten Wert vor (innerhalb der Schwankungsbreite). Im Einzelfall können bei erhöhten Haptoglobin-Index-Werten eine normale Blutsenkungsreaktion bestehen und umgekehrt können bei beschleunigter Blutsenkungsreaktion Haptoglobinvwerte im Normbereich liegen.

8. Gegenüberstellung der ermittelten Korrelationskoeffizienten

Die Koeffizienten der Korrelationen des Hp-Index mit allen übrigen Meßgrößen werden im folgenden Diagramm einander gegenübergestellt.

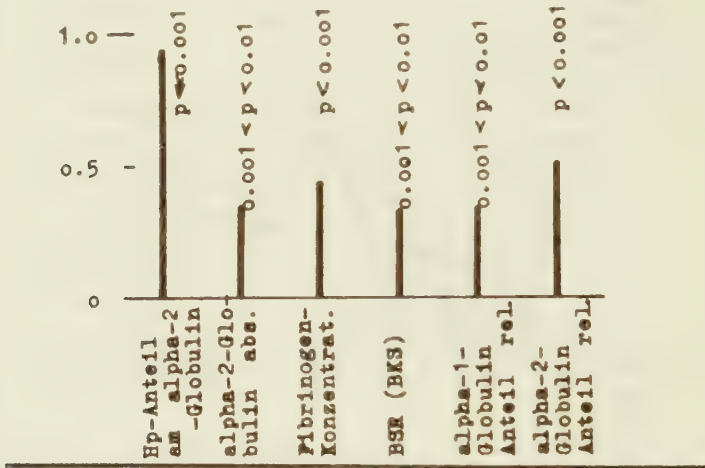


Abb. 15: Errechnete und gesicherte Korrelationskoeffizienten mit jeweiliger Irrtumswahrscheinlichkeit p.

D. DISKUSSION

In den vorliegenden Untersuchungen ging es in erster Linie um die Wertigkeit der Haptoglobinsbestimmung zur Differenzierung rheumatischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Zusammenhänge zwischen Bindegewebsgrundsubstanz, dem Haptoglobin-, Fibrinogen- und alpha-2-Globulin-Spiegel und der BKS.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von MATHIES, SCHLEIFER und LIEBRICH (79) konnte gezeigt werden, daß bei Rheumatikern erhöhte Haptoglobinspiegel bei der primär chronischen Polyarthrititis mit röntgenologisch vorwiegend destruktiven, aber auch mit apportionellen Veränderungen mit einem sehr hohen Prozentsatz vorkommen. Eine Haptoglobinspiegelerhöhung fand sich jedoch auch in einzelnen Fällen bei der Arthrosis deformans - was bei den Ergebnissen von POLONOWSKI (96) nicht vorkam - und bei entzündlich-degenerativen Mischformen (Tab. 7). Unter diesen waren auffallend viele Fälle mit deutlich lokal-entzündlichen Begleiterscheinungen. Diese Ergebnisse stützen die Auffassung von MATHIES (79), daß Haptoglobinspiegelerhöhungen vermutlich weniger ein Aktivitätskriterium der vorliegenden Erkrankung darstellen, sondern vielmehr Ausdruck der lokalen Vorgänge im erkrankten Gewebe sind. Die beobachtete Konkordanz von röntgenologisch klassifizierten Bindegewebsveränderungen und Haptoglobinspiegelsteigerung lassen Zusammenhänge zwischen dem Polymerisations- bzw. Depolymerisationsgrad der die Grundsubstanz bildenden Chondroitinsulfate vermuten, wobei jedoch die Frage offen bleibt, ob die Haptoglobinsynthese im Sinne der Hypothese von JAYLE und BOUSSIER oder der von SONNET erfolgt oder ob über einen noch unbekannten Mechanismus aus pathologisch veränderter Grundsubstanz Stoffe freigesetzt werden, die sekundär durch Induktion die Haptoglobinsynthese der Leber steigern.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs von 88 Seren rheumatischer Patienten errechnete sich das arithmetrische Mittel der Haptoglobinindex mit 1,495 (Tab. 10) bei einer Standardabweichung von 0,944 und liegt damit über den von NYMAN (92) angegebenen Gesamtdurchschnittswerten des Haptoglobinindex von 1,33 mit einer Standardabweichung von 0,459. Die von JAYLE und BOUSSIER (55) gefundenen Ergebnisse mit einem Haptoglobinindex von $0,89 \pm 0,37$ bei

Normalseren liegen erheblich niedriger. MATHIES u. Mitarb. (79,80) fanden für den Typ 1-1 bei Männern den Mittelwert von $1,07 \pm 0,10$ und $0,97 \pm 0,09$ bei Frauen, für den Typ 2-1 bei Männern einen mittleren Haptoglobininindex von $0,88 \pm 0,06$ und für Frauen von $0,96 \pm 0,09$, für den Typ 2-2 bei Männern $0,65 \pm 0,07$ und für Frauen $0,68 \pm 0,09$ (Tab. 9). Diese Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie die von JAYLE und BOUSSIER (55) gefundenen, denen auch die in vorliegender Arbeit angewandte Aktivierungsmethode zugrunde lag. Die höheren Werte von NYMAN dürften auf methodische Unterschiede zurückzuführen sein.

Als Vergleichsbasis zu den erhöhten Haptoglobulin-Index-Werten rheumatischer Patienten wurden deshalb die Normalwerte von MATHIES u. Mitarb. (79) zugrundegelegt. Der Vergleich zeigt eine signifikante Haptoglobulin-Index-Erhöhung bei Rheumatikern. Diese Aussage stimmt auch mit den Untersuchungen von KLUTHE (65) überein.

Das arithmetrische Mittel des Haptoglobulin-Anteils am alpha-2-Globulin liegt mit 21,81 % in gleicher Höhe mit den von SCHUMACHER und SCHLUMBERGER (69) ermittelten Werten von 21,1 % und etwas unter den von MATHIES u. Mitarb. (79) mit bis zu 23,9 %. Auch hier liegen die Werte von NYMAN (92) mit 24,2 % höher als die übrigen.

Die Fibrinogenkonzentration aller untersuchten Rheumatikerblutproben ergab im Mittel einen Wert von 357 mg % bei einer Standardabweichung von 87,1 mg % und liegt damit über dem auch bei SCHREEN u. Mitarb. (109) festgelegten mittleren Normalwert von 300 mg % (Tab. 10).

Die in Tabelle 8 erfolgte Zuordnung der Fibrinogenwerte zu den Diagnosegruppen des rheumatischen Formenkreises läßt erkennen, daß in Analogie zum Haptoglobulinindex nicht nur bei der primär-chronischen Polyarthrititis und bei arthrotisch-arthritischen Mischformen ein erheblicher Prozentsatz der Fibrinogenwerte erhöht ist, sondern auch 2 Fälle von Arthrosis deformans über 400 mg % liegen. Ähnliche Ergebnisse werden auch von anderer Seite (109) beschrieben, nur lag hier der Prozentsatz über 400 mg % bei einem größeren Krankengut von primär-chronischen Polyarthritikern noch höher. Wie die Tabelle 8 zeigt, sind die meisten erhöhten Fibrinogenwerte ähnlich wie die Haptoglobulin-Werte bei den entzündlichen Bindegewebsveränderungen zu finden, was eine gewisse Konkordanz zwischen Grunds substanz, Haptoglobulin- und Fibrinogenspiegel erkennen läßt.

Wie die Ergebnisse in Tabelle 10 weiter zeigen, liegen auch die Mittelwerte der BKS, des alpha-1-Globulins und des alpha-2-Globulins bei den hier untersuchten Rheumatikern über den mittleren Normalwerten und bestätigen die Ergebnisse der einschlägigen Literatur sowie die tägliche klinische Erfahrung.

Die vorliegende Arbeit will jedoch über die bloße Festlegung der genannten Serumwerte hinaus vor allem der Frage nach Zusammenhängen bzw. Abhängigkeiten der eruierten Meßgrößen mit Hilfe mathematisch-statistischer Methoden nachgehen. Hierbei ist bemerkenswert, daß eine mathematische Korrelation zweier Meßgrößen eines Wertekollektivs nur dann den Besonderheiten des Einzelfalles entspricht, wenn die Abhängigkeit mit genügend großem Korrelationskoeffizienten eine ideale ist. Gibt der ermittelte Korrelationskoeffizient eine nur mäßige oder geringe Korrelation an, so läßt sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs nur ein gewisser Zusammenhang zweier Beobachtungsgrößen in weiten Grenzen herauslesen, der nicht direkt auf den Einzelfall übertragen werden kann. Die Existenz einer Korrelation läßt darüber hinaus auch nicht unbedingt den Schluß auf Kausalität im Sinne der genannten Hypothesen zu, sondern weist lediglich eine Koinzidenz nach.

Wie bereits früher ausgeführt wurde, wird in der Literatur die reaktive alpha-2-Globulinvermehrung auf die Zunahme des Haptoglobins zurückgeführt. Nach NYMAN (92) soll zwischen Haptoglobin und alpha-2-Globulin eine gute Korrelation bestehen. Auch SCHUMACHER und SCHLUMBERGER (113 - 115) haben - allerdings an posttraumatischen Entzündungsreaktionen - zeigen können, daß ein alpha-2-Globulinanstieg wesentlich zu Lasten einer Haptoglobinvermehrung geht, wobei sich die Relation Haptoglobin und Nicht-Haptoglobin-alpha-2-Globulin ändert. Die Autoren fanden eine Umkehrung des Verhältnisses von Haptoglobin zu Nicht-Haptoglobin-alpha-2-Globulin von 1 : 4 bis auf 6 : 4.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben in Annäherung an die Ergebnisse von JAYLE und BOUSSIER (56) keine direkte Abhängigkeit des Haptoglobin-Index von der absoluten Menge des alpha-2-Globulins und vom relativen prozentualen Anteil des alpha-2-Globulins am Gesamteiweiß (Abb. 9, 10). Es war lediglich eine unterschiedliche, aber mäßig strenge Korrelation in weiten Grenzen nachzuweisen. Nicht jede deutliche Haptoglobinvermehrung fand ihren Ausdruck in einem entsprechenden Anstieg der alpha-2-Globulinfraktion. Eine

gesicherte Korrelation stellte sich allerdings konstant zwischen dem Haptoglobindex und dem prozentualen Haptoglobulin-Anteil am alpha-2-Globulin heraus (Abb. 8). Die Änderung des Haptoglobulin-Anteils am alpha-2-Globulin betrug je Haptoglobulin-Index-Einheit 12,85 % (Abb. 8). Diese Befunde weisen darauf hin, daß neben einer gewissen Abhängigkeit auch eine Relationsverschiebung zwischen Haptoglobulin- und Nichthaptoglobulin-alpha-2-Globulin vorkommen kann. Bei akuten Infektionen ist beobachtet worden, daß auch der Spiegel der Nicht-Haptoglobulin-alpha-2-Globuline, wenn auch in wesentlich geringerem Ausmaß, ansteigen kann (55), was auf eine Zunahme der alpha-2-Makroglobuline zurückgeführt wird.

Über die Art dieses Regulationsmechanismus ist jedoch nichts Sicheres bekannt. Die Leber scheint eine nicht unwesentliche Rolle in der Regulierung der Globuline und deren Subfraktionen zu spielen.^{+) Wie einleitend schon erwähnt, ist die Synthesekapazität der Leber begrenzt. Bei gesteigerter Syntheseleistung scheint die Leber gleichsam selektiv auf Kosten anderer Fraktionen die Mucoproteine zu begünstigen, was die Relationsverschiebung zwischen Haptoglobulin und Nicht-Haptoglobulin-alpha-2-Globulin erklären würde.}

Ebenso liegt die biologische Bedeutung dieses Phänomens im Dunkeln. Es wird an anderer Stelle noch erwähnt, daß Haptoglobulin möglicherweise als Glied eines Regelkreises der Körperabwehr aufzufassen ist (105).

Die Schwankungsbreite des Haptoglobins beträgt bei entzündlichen Reaktionen ein Vielfaches gegenüber den Gesamt-alpha-2-Globulinen, was sich mit der höheren Umsatzquote des Haptoglobins erklären läßt. Seine kurze Halbwertszeit dürfte wesentlich dazu beitragen, daß der Haptoglobinspiegel den lokalen entzündlichen Reaktionen zeitlich und in ihrer Intensität weitgehend parallel geht (81).

Diese Beobachtungen heben den Wert der Haptoglobulinbestimmung bei der klinischen Beurteilung von Bindegewebserkrankungen hervor. Somit stellt der Haptoglobinspiegel letztlich einen feineren Indikator rheumatischer Affektionen, speziell im Hinblick auf den Gewebsprozeß dar, als die papierelektrophoretische Messung der alpha-2-Globuline, zumal nicht jede Haptoglobulinvermehrung mit den alpha-2-Globulinen gemessen werden kann.

^{+) siehe (84, 85, 101)}

Die Prüfung einer Abhängigkeit zwischen alpha-1-Globulin und Haptoglobininindex brachte kein verwertbares Ergebnis (Abb. 11). Die Korrelation ist zu schwach, um für den Einzelfall eine Aussage zu geben. Die Umsatzquote von Orosomucoid und Haptoglobin dürfte danach doch unterschiedlicher sein, als bisher angenommen wurde. Allerdings wurde hier die papierelektrophoretisch gemessene alpha-1-Globulinfraction unter der Voraussetzung einer strengen Abhängigkeit zwischen Orosomucoid- und alpha-1-Globulinspiegel mit dem Haptoglobin verglichen. Möglicherweise kommen auch innerhalb der alpha-1-Globulinfraction Relationsverschiebungen vor, so daß eine Korrelationsbetrachtung bei direkter Orosomucoidbestimmung mit dem Haptoglobinspiegel noch angestellt werden müßte.

Wie in Tabelle 10 zu sehen war und von anderen Untersuchungen untermauert ist, wiesen Rheumatikerblutproben im Mittel erhöhte Haptoglobin- und Fibrinogenspiegel auf. Ausgehend von den Hypothesen über die Entstehung des Haptoglobins (127, 111, 138, 120) sowie der Beobachtung von JAYLE und BOUSSIER (53) über Beziehungen zwischen Haptoglobin und Fibrinogen wurde erneut mit mathematisch-statistischen Methoden das Maß der Korrelation festgelegt. Die Ergebnisse zeigen bei Betrachtung des Gesamtkollektivs bei Anstieg des Fibrinogens eine mittlere Steigerung des Haptoglobin-Index (Abb. 12). Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,44 existiert eine schwache Abhängigkeit, im Einzelfall jedoch bedingt eine Steigerung des Haptoglobin-Index in einem bestimmten Bereich nicht gleichzeitig eine Steigerung des Fibrinogens um einen bestimmten Betrag. Diese Aussage allein kann die Entstehungstheorien (53, 157) des Haptoglobins und Fibrinogens nicht widerlegen.

Der Plasmaeiweißspiegel wird nicht allein von einem vermehrten Auf- oder Abbau der entsprechenden Proteine beeinflusst, sondern auch in gewissem Maße von der unterschiedlichen Verteilung der in einem Gleichgewicht zwischen intra- und extravasalem "pool" befindlichen Proteine. Ein Stoffaustausch ist nur im Bereich der Kapillaren möglich, deren Wandung Poren von ca. 30 - 32 Å aufweisen (93a). Es sei hier nur vermerkt, daß enterale Proteinverluste durch den Darm vorkommen und unter krankhaften Verhältnissen die Proteinrelation stören können.

Für den Durchtritt von Proteinen sind zwei Faktoren von Bedeutung:

I. das Verhältnis von Porendurchmesser zur Molekülgröße und -gestalt (116) und

II. die chemischen Wechselbeziehungen zwischen deren Oberflächen-eigenschaften des passierenden Moleküls und der Kapillarwandung.

Die Barriere zwischen Plasmaraum und extravaskulärem, interstitiellem Flüssigkeitsraum läßt Plasmaverschiebungen in größerem Umfang zu. Albumine und kleinmolekulare Globuline passieren die Kapillarwand schneller als größere Globuline mit höherem Molekulargewicht. Es wird angegeben, daß beim Menschen extravaskulär 2,5mal mehr Proteine vorliegen als im Gefäßraum (84a). Extravasal-extrazelluläre Plasmaproteine befinden sich im Lymphraum (120a) und im Bindegewebe (13a), sowie im Liquorraum und im transperitonealen Raum. Diese Räume stellen präformierte Proteinreserven dar, die einen gestörten Eiweißgradienten ausgleichen. Der Ausgleich der Proteine zwischen Interstitium und Intravasalraum erfolgt über die Lymphbahn. Die Ausgleichszeit beträgt für Fibrinogen 2 - 5 Tage, seine biologische Halbwertszeit wird mit 5 Tagen angegeben. Das kleinmolekulare Haptoglobin, dessen Halbwertszeit auf 3 - 4 Tage geschätzt wird, dürfte eine noch kleinere Austauschzeit haben. Daraus wird verständlich, daß bei einer Korrelation des Gesamtkollektivs im Einzelfall Haptoglobin und Fibrinogen in keiner direkten Relation zueinander zu stehen brauchen. Wie sich der Haptoglobin- und Fibrinogenspiegel im zeitlichen Verlauf zueinander verhalten, müßte in entsprechenden Versuchen am selben Individuum noch nachgeprüft werden.

Noch vor der Differenzierung der Blutplasmafaktoren wurde bei rheumatischen Erkrankungen die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit als allgemeines Charakteristikum beobachtet. Neuere Versuche, den Mechanismus der BKS zu erklären, führten zur Entdeckung einer Reihe von senkungsbeschleunigenden Plasmafaktoren, zu denen das schon länger bekannte Fibrinogen und seit kurzem auch das Haptoglobin zu rechnen ist (104, 105).

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben bei Rheumatikern im Mittel eine Beschleunigung der Senkungsreaktion im 1-Stunden-Wert von 19,2 mit einer Standardabweichung von 17,7 bei gleichzeitig erhöhter mittlerer Fibrinogenkonzentration (Tab. 10). Die Prüfung auf eine etwaige Korrelation ergab jedoch, daß die meisten Fibrinogenwerte, sowohl die normalen, als auch die erhöhten, im Bereich nie-

driger BKS-Werte liegen, so daß daraus schon eine direkte Abhängigkeit der beiden Größen nicht zu ersehen ist (Abb. 13). Wenn auch der Korrelationskoeffizient eine gewisse Abhängigkeit mathematisch vortäuscht, läßt die Regressionsgerade jedoch nur den Schluß auf eine nahezu gleiche Fibrinogenkonzentration für den ganzen beobachteten Bereich der BKS zu. Diese Aussage stimmt mit den im Tierversuch von RUHENSTROTH-BAUER und Mitarb. (105) ermittelten Ergebnissen überein, daß die gleiche Fibrinogenkonzentration bei demselben Tier von einer stark beschleunigten oder aber von einer normalen BKS begleitet sein kann. Sowohl diese Aussage als auch die Beobachtung, daß Serum eines Menschen mit beschleunigter BKS im Senkungsmodell eine hohe Senkungsaktivität aufwies, läßt auch beim Menschen vermuten, daß die Fibrinogenvermehrung im Plasma als solche nicht allein der für die Senkungsbeschleunigung entscheidende Plasmafaktor ist.

Während früher zur Prüfung auf Senkungsaktivitäten entsprechend weniger geeignete Methoden sehrheterogene Plasmaproteinfraktionen zur Verfügung standen, gelingt mit heutigen Methoden eine gereinigte Isolierung einer großen Zahl von Plasmaproteinen. RUHENSTROTH-BAUER und Mitarb. (104) prüften gereinigtes Haptoglobin, Coeruloplasmin, Fibrinogen und γ -s-gammaglobulin nach Lösung in Normalplasma und fanden in bestimmten Konzentrationen eine deutliche Senkungsbeschleunigung der zugesetzten Erythrozyten. Um eine deutliche Senkung zu erzielen, wurde von Haptoglobin 1-1 700 mg % und von Haptoglobin 2-2 eine Konzentration von 500 mg % benötigt. Gereinigtes Haptoglobin 2-1 stand für die Versuche nicht zur Verfügung.

In vorliegenden Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen der Haptoglobinkonzentration und der BKS an Rheumatikerblutproben zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte eine schwache Abhängigkeit der Blutsenkungsreaktion von den Haptoglobin-Index-Werten, jedoch liegen bei einer Steigerung des Haptoglobin-Index nicht gleichzeitig Beschleunigungen der BKS um einen bestimmten Betrag vor (Abb. 14). Im Einzelfall kann bei erhöhten Haptoglobin-Index-Werten eine normale BKS bestehen und umgekehrt können bei beschleunigter BKS Haptoglobinwerte im Normbereich liegen. Auch KLUTHE (65) konnte bei Rheumatikern in jüngster Zeit keine Abhängigkeit der BKS von pathologischen Haptoglobinverschiebungen feststellen.

Zwischen den Senkungsmodellen und der BKS von Nativblut bestehen jedoch beträchtliche Unterschiede. Einmal wurden zur Erzeugung einer beschleunigten Senkung im Modell Haptoglobinkonzentrationen benötigt, wie sie in Rheumatikerseren kaum zu finden sind. Andererseits beeinflussen im Rheumatikerplasma möglicherweise noch andere Faktoren die BKS, die in Senkungsmodellen mit gereinigten Testsubstanzen noch nicht untersucht wurden. Modellsenkungen dienen im wesentlichen der Erforschung des Mechanismus der BKS. Bei ihnen senken die Erythrozyten nicht im zugehörigen Plasma, sondern entweder in individualfremden Plasmen (106) oder in Lösungen bestimmter Substanzen. Eine beschleunigte Senkung von Humanerythrozyten findet so z.B. in manchen artfremden Plasmen statt oder in Lösungen von langkettigen Polymeren (83, 104).

Bei der zur klinischen Diagnostik angewandten BKS sedimentieren die Erythrozyten im zugehörigen Plasma beschleunigt aufgrund seines Agglomeratingehaltes (104). Für die beschleunigte BKS haben jedoch noch zwei weitere Faktoren des Blutplasmas eine indirekte Bedeutung; nämlich ein in fast allen Seren vorkommender Proinhibitor, der in vitro bei 37°C durch ein spezifisches Ferment, die Serum-Lipase, in einen Senkungsinhibitor umgewandelt wird (105). Tritt dieser Inhibitor in beschleunigt senkenden Bluten auf, so verhindert er die Senkung; in diesen Bluten wird dann eine normale Senkung vorgetäuscht. Der Proinhibitor ist in seiner chemischen Struktur noch nicht genügend aufgeklärt, jedoch dürfte es sich um ein alpha-1-Lipoprotein handeln.

Außer dem Proinhibitor sind noch senkungsblockierende Substanzen bekannt, die zu den Antiphlogistika gehören. Nach intravenöser Dauerinfusion einer hohen Dosis von Phenylbutazon wird die beschleunigte BKS des Kaninchens in vivo einige Stunden vermindert, um aber dann wieder auf den Ausgangswert anzusteigen. Es wird angenommen, daß die senkungsblockierenden Antiphlogistika sich in vivo über eine Hemmung der Agglomerinbildung auswirken (106).

Andererseits konnten in Tierversuchen Bestandteile aus Bakterienzellmembranen eine beschleunigte BKS auslösen, die namentlich auch durch Agglomerine bedingt ist. Es wird diskutiert, ob die biologische Bedeutung der Agglomerine (z.B. Haptoglobin) nicht als Glieder eines Regelkreises der Körperabwehr aufzufassen sind (105).

Wie aus diesen Befunden hervorgeht, unterliegt die BKS einer Reihe von Faktoren, die sie im Sinne einer Hemmung oder einer Beschleunigung zu beeinflussen vermögen. Es ist daher höchst fragwürdig, vom Ausfall der BKS auf die Fibrinogenkonzentration oder den Haptoglobin-(Agglomerin-)Gehalt zu schließen. Insbesondere muß bei beschleunigter BKS immer abgeklärt werden, ob nicht auch qualitative Faktoren hineinspielen, wie dies durch Paraproteine, Makroglobuline, Kälteagglutinine usw. geschieht.

Abschließend kann gesagt werden, daß bei Betrachtung des Gesamtkollektivs von Rheumatikern gewisse Korrelationen zwischen Haptoglobin-, alpha-2-Globulin- und Fibrinogenspiegel und - allerdings weniger deutlich - zwischen der BKS und dem Haptoglobinspiegel einerseits sowie dem Fibrinogenspiegel andererseits bestehen, die aber nicht notwendigerweise Kausalzusammenhänge zwischen den Beobachtungsgrößen beinhalten müssen, wie es in den beschriebenen Hypothesen angenommen wird. Die weitgehende Konkordanz des Haptoglobinspiegels mit entzündlichen Bindegewebsreaktionen räumt der Haptoglobinbestimmung neben den anderen bekannten serologischen Testmethoden bei der Differenzierung rheumatischer Krankheitsbilder einen bedeutenden Platz ein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Von 97 Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wurden Blutproben entnommen und die vorliegenden Haptoglobintypen, der absolute Haptoglobingehalt, Gesamteiweiß, elektrophoretische Serumweißfraktionen, die Fibrinogenkonzentration und die BKS bestimmt und deren Mittelwerte, Abweichungen und 95 % Vertrauensintervall errechnet.
2. Die Häufigkeit erhöhter Haptoglobininwerte gegenüber einem normalen Toleranzbereich wurden unter Berücksichtigung geschlechtlicher und genetischer Unterschiede herausgestellt. Von 88 Rheumatikern wiesen 38 Proben (= 43 %) gegenüber einem 95 %-Toleranzbereich normale Verhältnisse Haptoglobinin-Indexwerte auf, die den 95 % Toleranzbereich überschritten und gegenüber den Haptoglobinin-Indexwerten von Normalseren signifikant erhöht waren.
3. Eine weitgehende Konkordanz von Serumhaptoglobinspiegel und röntgenologisch klassifizierten Bindegewebsveränderungen weisen bei Rheumatikern auf Zusammenhänge zwischen Serumhaptoglobinspiegel und Grundsubstanz hin.
4. Die mathematisch-statistische Prüfung der experimentellen Messungen auf Korrelationen ergab eine ideale Abhängigkeit des Haptoglobinin-Index vom prozentualen Haptoglobinin-Anteil am alpha-2-Globulin, wobei die Streuung bei höheren Werten merklich zunimmt.
5. Bei Vergleichen der absoluten Menge des alpha-2-Globulins, der Fibrinogenkonzentration, des 1-Stundenwertes der BKS, der relativen Anteile des alpha-1-Globulins mit dem Haptoglobinin-Index sowie der Fibrinogenkonzentration mit der BKS zeigten sich unterschiedlich strenge Korrelationen, die jedoch im Einzelfalle keine direkte Abhängigkeit um einen bestimmten Betrag erkennen lassen.

Insbesondere konnte eine in der Literatur beschriebene Abhängigkeit zwischen Haptoglobinin und Fibrinogen bei direkter

Fibrinogenkonzentrationsbestimmung nicht bestätigt werden.

Eine direkte Abhängigkeit der BKS von der aktuellen Fibrinogenkonzentration besteht bei nur schwacher Korrelation nicht.

6. Der Haptoglobinspiegel wird letztlich als feinerer Indikator der lokalen Vorgänge im Gewebe angesehen als die papierelektrophoretische Messung der alpha-2-Globulinfraktion.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALLISON, A.C., The genetical and clinical significance of the
haptoglobins.
Proc. Roy. Soc. Med. London 51, 639 (1958)
- 2) ALLISON, A.C., Genetic control of human haptoglobin synthesis.
Nature, London, 183, 1312 (1959)
- 3) ALLISON, A.C., Haptoglobins.
Blut 5, 201 (1959)
- 4) ALLISON, A.C., BLUMBERG, B.S., and W. REES
Haptoglobin types in British, Spanish, Basque and
Nigerian African populations.
Nature (Lond.) 181, 824 (1958)
- 5) ALLISON, A.C., and W. REES
The binding of hemoglobin by plasma proteins
(haptoglobins).
Brit. Med. J. 2, 1137 (1957)
- 6) AUERSWALD, W., Der Eiweißhaushalt und seine Beziehung zum Wasser-
und Elektrolythaushalt.
Wien. klin. Wschr. 72, 1 (1960)
- 7) BAITSCH, H. u. K.G. LIEBRICH
Die Haptoglobintypen, Methodik ihrer Bestimmung;
Allelenhäufigkeiten in einigen Stichproben.
Blut VII, 27 (1961), 1. Mitteilung
- 8) BAITSCH, H. u. K.G. LIEBRICH
Die Haptoglobintypen, Methodik ihrer Bestimmung;
Allelenhäufigkeit in einigen Stichproben.
Blut VII, 69 (1961), 2. Mitteilung
- 9) BAITSCH, H., MEIER, G., SCHOELLER, L. and D.M. KAHLICH-KOENNER
Frequencies of the haptoglobin serum groups among
blood donors from Austria and Germany.
Nature (Lond.) 186, 976 (1960)
10. BAJIC, V., Etude du mécanisme de formation du complexe hémoglobine-haptoglobine et de son activité catalytique.
Paris 1958 (Diss.)
- 11) BARNICOT, N.A., GARLICK, J.P., SINGER, R., and J.S. WEINER
Haptoglobin and transferrin variants in Bushmen
and some other South African peoples.
Nature 194, 2042 (1959)
- 12) BEARN, A.G., and E.C. FRANKLIN
Comparative studies on the physical characteristics
of the heritable haptoglobin groups of human Serum.
J. exp. Med. 109, 55 (1959)
- 13) BERG, G., Untersuchungen über den Haptoglobingehalt normaler
und pathologischer Seren.
Vortrag Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1962
- 13a) BERSON, S.A. YALOW, R.S., SCHREIBER, S.S., and PAST, M.
Tracer experiments with J¹⁵¹-labeled human serum
albumin: distribution and degradation studies.
J. clin. Invest. 32, 746 (1953)

- 13b) BIERNACKI, E., Über die Beziehungen des Plasmas zu den roten Blutkörperchen und über den Wert verschiedener Methoden der Blutkörperchenvolumenbestimmungen. Z. physiol. Chem. 19, 179 (1894)
- 14) BLUMBERG, B.C., ALLISON, A.C., and B. GARRY
The haptoglobins and hemoglobins of Alaskan eskimos and indians.
Ann. Hum. Genet. 23, 349 (1959)
- 15) BORGLIN, N.E. and M. NYMAN
Effect of estrogens on the haptoglobin level in the blood.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 107 (1961)
- 16) BOUSSIER, G., Obtention à l'état pur d'une mucoprotéine sérique: l'haptoglobine.
C.R. Acad. Sci. 246, 1769 (1958)
- 17) BRUS, I. and S.M. LEWIS
The haptoglobin content of serum in haemolytic anaemia.
Brit. J. Haemat. 5, 348 (1959)
- 18) BÜTLER, R., Über gruppenspezifische Eigenschaften menschlicher Serumproteine.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1125 (1961)
- 19) CHI CHIN LIANG, The formation of complexes between hemoglobin and plasma proteins in a variety of animals.
Biochem. J. 66, 552 (1957)
- 20) CONNELL, G.E. and O. SMITHIES
Human haptoglobins: Estimation and purification.
Biochem. J. 72, 115 (1958)
- 21) COSTE, F. und F. DELBARRE
Zit. P. Ravoult und G. Vignon: deutsche Übersetzung: N. Bannes, Klinische Rheumatologie, Stuttgart-Wien-Zürich, Medica-Verlag 1957
- 22) CONWAY, E.J. und E. O'MALLEY
Biochim. J. 36, 655 (1942)
- 23) DITTMER, A., Papierelektrophorese, Grundlagen, Methodik, Klinik.
2. Auflage VEB Fischer, Jena 1961
- 24) DOLE, V.P., WATSON, R.F., ROTHBARD, S., BRAUN, E., and K. WINFIELD
Electrophoretic changes in the serum proteins of patients with scarlet fever and rheumatic fever.
J. Clin. Invest. 24, 648 (1945)
- 25) EDSALL, J.T., GILBERT, G.A., and H.A. SCHERAGA
The non clotting component of the human plasma fraction I-I₁ ("cold insoluble globulin").
J. Amer. Chem. Soc. 77, 157 (1955)
- 26) FAHRAEUS, R., The suspension-stability of the blood.
Acta med. Scand. 55, I (1921)
- 27) FERRY, J.D., Polymerization of fibrinogen.
Phys. Reviews 34, 753 (1954)
- 28) FRICKE, R., Immunelektrophoretische Untersuchungen über Eiweißkörper in der Kittsubstanz.
Ztschr. Rheumaforschung 20, 285 (1960)

- 29) FRIMBERGER, F., Theoretisches und Technisches zur Methode der Differentialsenkung.
Medizinische 1959, 2334
- 30) - , Unspezifität der BKS und deren Abhängigkeit von Linearkolloiden.
Ärztl. Forsch. 15, 296 (1961)
- 31) - , Fehler und Fehlerausgleich bei Messungen aus Plasma unter besonderer Berücksichtigung der Normgrenzen des Fibrinogens.
Ärztl. Wschr. 15, 220-225 (1960)
- 32) GALATIUS-JENSEN, F., Bare phenotypes in the Hp system.
Acta gent. stat. med. 8, 248 (1958)
- 33) GALATIUS-JENSEN, F., The Haptoglobins, a Genetical Study.
Dansk Videnskabs Forlag Kopenhagen (1960)
- 34) GIBLETT, E., Haptoglobin types in American negroes.
Nature 183, 192 (1959)
- 35) GIBLETT, E. and A.G. STEINBERG
The inheritance of serum haptoglobin types in American negroes: evidence for a third allele Hp^{2m} .
Amer. J. Human Genet. 12, 160 (1960)
- 36) GITLIN, D. and BORGES, W.H.,
Studies on the metabolism of fibrinogen in two patients with congenital afibrinogenemia.
Blood 8, 679 (1953)
- 37) GORDON, C.M., and J.R. WARDLEY
The effect of the plasma proteins upon sedimentationrate of human blood.
Biochim. J. 37, 393 (1943)
- 38) GRAM, H.C.,
A new method of the determination of the fibrin percentage in blood and plasma.
J. biol. Chem. (Am.) 49, 279 (1921)
- 39) GRASSMANN, W. und E. HANNIG
Beiträge zur Methodik der papierelektrophoretischen Serumanalyse.
Klin. Wschr. 32, 838 (1952)
- 40) - - Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Ztschr. physiol. Chem. 290, I (1952)
- 40a) GREENSPAN, E.A. and DREILING, D.A.
Serum mucoprotein level in differentiation of hepatogenic from obstruktive jaundice.
Arch. intern. Med. 91, 474 (1953)
- 41) HARRIS, H., LAWLER, S.D. ROBSON, E.B. and O. SMITHIES
The occurrence of two unusual serum protein phenotypes in a single pedigree.
Ann. Human Genet. 24, 63 (1960)
- 42) HARRIS, H., ROBSON, E.B. and M. SINISCALCO
Genetics of the plasma protein variants.
In: Biochemistry of Human Genetics. Liba Foundation Symposium.
Churchill Edit., London 1959, P. 151

- 43) HALL, H.E. and H.S. SLYTER
The fibrinogen molecule. Its size, shape and mode of polymerization.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 5, II (1959)
- 44) HAMMOND, J.D.S. and D. VERREL
Observations on the distribution and biological half-life of human fibrinogen.
Brit. J. Haemat. 1959, 431
- 45) HERMAN-BOUSSIER, G., MORETTI, J. et M.F. JAYLE
Etude de l'haptoglobine
II. Propriétés physiques et chimiques des Haptoglobines des types I et II et de leurs complexes avec l'hémoglobine.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 42, 837 (1960)
- 46) HIGHBERGER, J.H., GROSS, J. and F.O. SCHMITT
The interaction of mucoprotein with soluble collagen. An electron microscope study.
Progr. Nat. Acad. Sci. 37, 286 (1951)
- 47) JAKOBSSON, K.,
Studies on the determination of fibrinogen in human blood plasma.
Scand. J. clin. Inves. Suppl. 14, I (1955)
- 48) JAVID, J., FISCHER, D.S. and T.H. SPAET
Inability of haptoglobin to bind myoglobin.
Blood 14, 683 (1959)
- 49) JAYLE, M.F.,
Études biochimique et physiopathologique des peroxydases animales.
Paris 1939 (Diss.)
- 50) JAYLE, M.F.,
Evaluation moléculaire de l'haptoglobine par une réaction enzymatique de peroxydation.
C.R.Acad. Sci. 211, 574 (1940)
- 51) JAYLE, M.F.,
Les modifications biochimiques et physicochimiques du plasma sanguin au cours de l'infection.
Exp. ann. de Biochim. méd. 3, 162 (1942)
- 52) JAYLE, M.F.,
Méthode de dosage de l'haptoglobine sérique.
Bull. Soc. Chim. Biol. 33, 876 (1951)
- 53) JAYLE, M.F. et G. BOUSSIER
Obtention à l'état homogène d'un mucoprotéine sérique, l'haptoglobine.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 36, 959 (1954)
- 54) JAYLE, M.F. et G. BOUSSIER
Isolement à l'état pur de l'haptoglobine, mucoprotéine- α_2 du sérum, propriétés et intérêt clinique.
Presse méd. 62, 1752 (1954)
- 55) JAYLE, M.F. et G. BOUSSIER
Les séromucoides du sang, leur relation avec mucoprotéines de la substance fondamentale du tissu conjonctif.
Exp. ann. Biochim. méd. 17, 157 (1955)
- 56) JAYLE, M.F., G. BOUSSIER et H.I. BATIAS
Relation entre le taux de l'haptoglobine, celui des globulines- α_2 et des mucopolysaccharides circulants en pathologie.
C.R. Soc. Biol. 149, 46 (1955)

- 57) JAYLE, M.F. and J. MORETTI
Haptoglobin, Biochemical, Genetic and Physiopathologic Aspects.
Progr. Hematology 3, 342 (1962)
- 58) JAYLE, M.F., J. SERPICELLI et L. ROBERT
Étude polarographique des haptoglobines, sulfosali-
cylsolubles du sérum sanguin.
Clin. chim. Acta 1, 452 (1956)
- 59) JAYLE, M.F.,
Biochimie et intérêt clinique des alpha-1 et
alpha-2 Seromucoides.
Schweiz. Med. Wschr. 86, 1425 (1956)
- 60) JAYLE, M.F. et G. CONAS
Propriétés et constitutions cliniques de l'hapto-
globin sérique.
Bull. Soc. Chim. biol. 34, 65 (1952)
- 61) JAYLE, M.F.,
La vitesse de sédimentation globulaire.
Expos. Ann. Biochim. Med. 5, 105, (1945)
- 62) JUNGWIRTH, J.,
Neuere Ergebnisse der forensischen Serologie.
Münch. med. Wschr. 106, 101 (1964)
- 63) KAHLICH-KOENNER, D.M. und G. WEIPPL
Haptoglobingruppen beim Neugeborenen.
Wien, klin. Wschr. 72, 674 (1960)
- 64) KLUTHE, R. und P. MEYER
Beobachtungen des alpha-2-Globulinspiegels bei
Nierenkrankheiten.
Klin. Wschr. 39, 205 (1961)
- 65) KLUTHE, R. und W. MÜLLER
Veränderungen der alpha-2-Globulin-Unterfraktionen
bei chron. Polyarthritiden.
Atti del X. Congr. della Lega Internat. contro
il Rheumatismo, Vol. II, Rom 1961, p. 185
- 66) LACAPÈRE, J., BODIN, J., RENIER, J.C., WEISSENBAUGH R. et G. BOSSET
Vitesse de sédimentation des hématies, réaction
de Vernes à la résorcine indice d'haptoglobine
au cours de rhumatismes.
Rev. Rheum. 24, 690 (1957)
- 67) LAKE, K. and J.A. GLADNER
Some aspects of the fibrinogen-fibrin-trans-
position.
Natur (London) 187/I, 758 (1960)
- 68) LANG, N.,
Einfluß des Serumweißspektrums auf die Erythrocy-
teneigenschaften.
Med. Klinik 1958, 884.
- 69) LAURELL, C.B.,
Determination of the haptoglobin group.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 11, 18 (1959)
- 70) LAURELL, C.B.,
Purification and properties of different hapto-
globins.
Clin. Chim. Acta 4, 79 (1959)
- 71) LAURELL, C.B.,
Metal binding plasma proteins and cation trans-
port.
In F.W. Putnam: The plasma proteins, Vol. I., p.349
New York and London: Academic Press 1960

- 72) LAURELL, C.B., On the biological function of transferrins, coeruloplasmins and haptoglobins. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 17, III (1961)
- 73) LAURELL, C.B. and M. NYMAN Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. Blood 16, 493 (1957)
- 74) LAURELL, C.B. und M. NYMAN Haptoglobin als Hämoglobintransporteur im Plasma. Protides of the biological fluids. Proc. Colloq. 4. St. Jans Hosp., Brügge 1957
- 75) LONGSWORTH, L.G., SHEDLOVSKY, T. and D.A. MAC INNES Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J. exp. Med. 70, 399 (1939)
- 76) LÜSCHER, E.F., Das menschliche Fibrinogen. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 17, 153 (1961)
- 77) MALMROS, H. and G. BLIX The plasma proteins in cases with high erythrocyte sedimentation rate. Acta med. scand. 170, 280 (1946)
- 78) MARNAY, A., Haptoglobinuria in nephrotic syndroms. Nature (Lond.) 191, 74 (1961)
- 79) MATHIES, H., SCHLEIFER, E. und K.G. LIEBRICH Haptoglobinspiegeluntersuchungen bei Gesunden und Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Klin. Wschr. 41, 653-659 (1963)
- 80) MATHIES, H., SCHATTENKIRCHNER, M. und E. SCHLEIFER Heutiger Stand der Haptoglobinforschung. Med. Klinik, 58 121-127 (1963)
- 81) MÄRKI, H.H. und F. WUHRMANN Abgrenzungen und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteinämien. Schweiz. med. Wschr. 91, 167 (1961)
- 82) MARX, R., persönliche Mitteilung
- 83) MEYER, K., HOHNER, E. and R.R. FEINER Experiments on erythrocyte sedimentation rate. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 58, 36 (1945)
- 84) MILLER, L.L., The dominant role of the liver in synthesis of the plasmaproteins as studied with the aid of S^{35} labelled sulfate, lysine $6\ C^{14}$ and acetate $1\ C^{14}$. 3^e Congr. Internat. Biochim. Bruxelles 1955
- 84a) MILLER, L.L., Entstehungsorte, Speicherorte und Umsatz der Serumproteine. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66, 250 (1960)
- 85) MILLER, L.L. and W.F. BALE Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver. J. exp. Med. 99, 125 (1954)

- 86) MILLS, J.A., COLKINS, E. and A.S. COHEN
The plasma disappearance time and catabolic half-life of J^{131} labeled normal human gamma globulins in amyloidosis and in rheumatoid arthritis.
J. clin. Invest. 40, 1926-1934 (1961)
- 87) MLCZOCZ, F., WUNDERLEY, Ch. und F. WUHRMANN
Die veränderte Agglomerationsbereitschaft als Ausdruck von Erkrankungen der roten Blutkörperchen.
Acta med. Scand. 134, 260 (1949)
- 88) MÜLLER, W. und R. KLUTHE
Serumeiweißveränderungen bei Panmyelopathien.
Vortrag 8. Kongr. d. Europ. Gesellsch. f. Hämatologie, Wien 1961
- 89) NASSE, H.,
Das Blut. Bonn 1836, Zit. nach Riva, G.: Das Serumeiweißbild.
Huber, Bern 1957.
- 90) NEALE, F.C., ABER, G.M. and B.E. NORTHAM
The demonstration of intravascular hemolysis by means of serum paper electrophoresis and a modification of Schumm's reaction.
J. clin. Path. 2, 206 (1958)
- 91) NYMAN, M.,
Haptoglobin in pernicious anemia.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9, 168 (1957)
- 92) NYMAN, M.,
Serum haptoglobin. Methodological and clinical studies.
Akademisk Avhandling, Lund 1959; Also published Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol. II, Suppl. 39 (1959)
- 93) NYMAN, M., GYDELL, K. und B. NOSSLIN
Haptoglobin und Erythrokinetik.
Clin. chim. Acta 4, 82 (1959)
- 93a) PAPPENHEIMER, J.R., Passage of molecules through capillary walls.
Physiol. Rev. 33, 387 (1953)
- 94) PARFENTIER, J.A. und Mitarbeiter
The determination of plasma fibrinogen by turbidity with ammonium sulfate.
Arch. Biochem. Biophys. 46, 470 (1953)
- 95) FERRINI, M. e D. RIZZI
Significatio biologica e applicationi cliniche dell'haptoglobina.
Recenti Progr. Med. 25, 190 (1958)
- 96) POLONOVSKI, M.,
L'haptoglobine et sa signification clinique. Recherches médicales en France pendant la guerre 1939 - 1945.
Paris 1945
- 97) POLONOVSKI, M. et M.F. JAYLE
"Peroxydase animales".
Bull. Soc. Chim. biol. 20, 978 (1938)
- 98) ROBERT, L., BAJIC, F. et M.F. JAYLE
Action de certains glycoïdes et polyélectrolytes sur la combinaison de l'hémoglobine avec l'haptoglobine sérique et sur son activité catalytique.
C.R. Acad. Sci. 242, 2868 (1959)

- 99) ROBERT, L., BOUSSIER, G. et M.F. JAYLE
Groupements sulphydriques de l'haptoglobine et de
sa combinaison hémoglobinique.
Experientia 13, 111 (1957)
- 100) ROBERT, L., MOMBELLONI, P. and P. CROSTI
Studies on Serum Haptoglobin in Experimental
Connective Tissue Disorders.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 449 (1961)
- 101) ROBERTS, S. and M.A. BRADISH
Metabolism of plasma proteins in vitro.
3^e Congr. Internat. Biochim. Bruxelles 1955
- 102) VAN ROYEN, A.H.,
Het haptoglobine, een bijdrage tot de kennis der
alpha-2-globulinen.
Delft 1950 (Diss.)
- 103) RUHENSTROTH-BAUER, G., Neues über den Mechanismus und die Bedeutung
der BSR.
Hippokrates 32, 829 (1961)
- 104) RUHENSTROTH-BAUER, G., BRITTINGER, G., KAYSER, F.H., NASS, G. und
M. TAUTFEST
Der Mechanismus der BKS. 7. Mitteilung zur Chemie
der Agglomerine.
Klin. Wschr. 40, 1200-1206 (1962)
- 105) RUHENSTROTH-BAUER, G., KAYSER, F.H. und G. NASS
Sonderdruck aus Behringwerk-Mitteilungen Heft 42,
S. 41-47 (1962)
- 106) RUHENSTROTH-BAUER, G., BRITTINGER, G. und NASS, G.
Die experimentelle Erzeugung einer beschleunigten
BKS beim Kaninchen.
Blut, 7, 193-207 (1961)
- 107) SALMON, J., VERSTRADE, M. und Y. BOUNAMEAUX
Fibrinogène plaquettaire et afibrinogénémie.
Arch. int. Physiol. 65, 632 (1957)
- 108) SANER, R.,
Die Bedeutung des korpuskulären Faktors für die
Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.
Helv. med. Acta 28, 775 (1961)
- 109) SCHREN, R., KRUSKEMPER, H. und A. GAMP
Serochemische Tests bei chron. P.A. unter Behandlung
mit Phenylbutazon und Prednison.
Acta med. scand. suppl. 341, 193 (Symposion on
Rheumatoid Arthritis)
- 110) SCHULTZE, H.E., GÖLLNER, J., HEIDE, K., SCHÖNBERGER, M. und G. SCHWICK
Zur Kenntnis der alpha-Globuline des menschlichen
Normalserums.
Z. Naturforschung 106, 463 (1955)
- 111) SCHULTZE, H.E.,
Plasmaproteinforschung im Zeichen des Eiweiß-
strukturproblems.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 225 (1960)
- 112) SCHULZ, F.H.,
Eine einfache volumetrische Fibrinbestimmung.
Ärztl. Laboratorium I, 107 (1955)

- 113) SCHUMACHER, G. und H.D. SCHLUMBERGER
Haptoglobin- und Nicht-Haptoglobin-Anteile der
alpha-2-Globuline bei posttraumatischer Entzündung.
Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat. 1961
- 114) SCHUMACHER, G. und H.D. SCHLUMBERGER
Klinische und experimentelle Studien über Ver-
halten und Funktion der alpha-2-Globuline.
III. Mitteilung. Haptoglobinveränderungen bei post-
traumatischer Entzündung.
Klin. Wschr. 40, 81 (1962)
- 115) SCHUMACHER, G. und H.D. SCHLUMBERGER
Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung
von Haptoglobin.
Klin. Wschr. 40, 67 (1962)
- 116) SCHWARZKOPFF, W., Zur Durchlässigkeit der Kapillaren im Bereich der
Cantharidenblasengrundfläche.
Bibl. Anat. I, 73 (1961)
- 117) SEIBERT, F.B., SEIBERT, M.V., ATNO, A.J. and H.W. CAMPBELL
Variations in protein and polysaccharide content
of sera in the chronic diseases, tuberculosis,
sarcoidosis and carcinoma.
J. Clin. Invest. 26, 90 (1947)
- 118) SERFAS, O. und G. SCHUBERT
Zur Haptoglobintypenverteilung im Raum Berlin.
Blut 6, 304 (1960)
- 119) SHEDLOVSKY, T. and J. SCUDDER
A comparison of erythrocyte sedimentation rates
and electrophoretic patterns of normal and patho-
logical blood.
J. exp. Med. 75, 119 (1942)
- 120) SHETLAR, M.R., Serum glycoproteins. Their origin and significans.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 94, 44 (1961)
- 120a) SLACK, H.G.F., Some notes on the composition and metabolism of
tissue.
Amer. J. Med. 26, 113 (1959)
- 121) SMITHIES, O., Zone Electrophoresis in Starch Gels: Grouped
Variations in the Serum Proteins of Normal Adults.
Biochim. J. 61, 629 (1955)
- 122) SMITHIES, O., Grouped Variations in the Occurence of New Proteins
in Normal Human Serum.
Nature (London) 175, 307 (1955)
- 123) SMITHIES, O., An improved procedure for starch gel electrophoresis:
further variations in the serum proteins of normal
individuals.
Biochem. J. 71, 585 (1959)
- 124) SMITHIES, O. and G.E. CONELL
Biochemical aspects of the inherited variations
in human serum haptoglobins and transferrins.
IN: Biochemistry of human genetics, Ciba Foundation
Symposium.
Churchill Edit., London 1959, p. 178

- 125) SMITHIES, O. and N.F. WALKER
Genetical control of some serum proteins in normal human serum.
Nature 176, 1265 (1955)
- 126) SMITHIES, O. and N.F. WALKER
Notation for serum protein groups and the genes controlling their inheritance.
Nature 178, 694 (1956)
- 127) SONNET, J.,
Les glucoprotéines sériques à l'état normal et pathologique.
Bruxelles 1956 (Diss.)
- 128) STARY, Z. und M. BILEN
Über den Pylsaccharidgehalt normaler Organe.
Klin. Wschr. 34, 786 (1956)
- 129) STICKL, H. und H. BÖCKER
Über die Beziehung zwischen dem Neuraminsäuregehalt des Serums und der BKS.
Klin. Wschr. 37, 635 (1959)
- 130) STEINBUCH, M., BLATRIX, Ch. et C. RENGE
Etude "in vivo" de la fixation de l'haptoglobine de lapin par l'haptoglobine humaine.
Proc. 8 the Congr. Europ. Soc. Haemat. 1961
- 131) STUDNITZ, W. and NYMAN, M.
Effect of androgens on alpha-2-globulins in women.
J. clin. Endocrin. 17, 910 (1957)
- 132) THOMAS, L.,
Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone.
J. exp. Med. 104, 245 (1961)
- 133) TUTTLE, A.H.,
Demonstration of a hemoglobin reactive substance in human serum.
Science 121, 701 (1955)
- 134) WALTER, H.,
Über die Verteilung der Haptoglobine-Typen in Rheinland-Pfalz.
Blut VII, 373 (1961)
- 134a) WEICHSELBAUM, T.E., Amer. J. Clin. Path. 10, 40 (1946)
- 135) WESTERGREN, A.,
Die Senkungsreaktion. Allgemeine klinische Ergebnisse. Praktische Bedeutung bei Tuberkulose.
Ergebn. inn. Med. 26, 577 (1924)
- 136) WESTERGREN, A.,
Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten. Möglichkeiten und Grenzen einer Methode.
"Triangel" 3, 20 (1957)
- 137) WESTERGREN, A. und S. STAVENOW
The sedimentation reaction in relation to the plasma protein as a criterion of therapeutic effect.
Acta med. Scand. 139, 214 (1951)
- 138) WERNER, J.,
On the regeneration of serum polysaccharide and serum proteins in normal and intoxicated rabbits.
Acta physiol. scand. 19, 27 (1949)
- 139) WIEME, R.J.,
Über einige Aspekte im Agargel.
Behringwerk-Mitteilungen 34 (1958)

Herrn Prof. Dr. Walter Seitz danke ich herzlich für die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeiten an seiner Klinik.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Mathies für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung und wertvollen Ratschläge bei der Gestaltung der Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Joh. W. Ziegler für die mathematisch-statistische Auswertung der Versuchsergebnisse sowie Herrn Dr. med. H. Thurmayer für die großzügige Bereitstellung der I B M - Maschine.

Dank gebührt auch Frau Verena Helming für ihre Mithilfe bei der Planung der Versuche.

LEBENS LAUF

Am 3. Februar 1938 wurde ich als zweiter Sohn des Ingenieurs Albin Geyer und dessen Ehefrau Lisette, geb. Killat, in Pößneck/Thüringen geboren. Dort besuchte ich von 1944 bis 1952 die Volksschule und anschließend die Oberschule bis 1956. Im gleichen Jahr verlegte ich meinen Wohnsitz nach Münster/Westf., wo ich am dortigen Hittorf-gymnasium im Februar 1958 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium begann ich meiner Neigung entsprechend als Stipendiat an der Universität Heidelberg, wo ich 1959 das Vorphysikum ablegte, um mich ein Semester später an der Universität München zu immatrikulieren.

Während des Klinikums unternahm ich mehrere Studienreisen durch Süd- und Westeuropa sowie in den Orient.

Nach bestandenen Physikum absolvierte ich im Februar 1964 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg.

Im Mai 1964 war ich als Medizinalassistent auf der internen Station des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Bergstermann vorwiegend auf einer Herzabteilung beschäftigt.

Anschließend ging ich im November 1964 an ein kleines Allgemeinkrankenhaus mit vorwiegend chirurgischer Tätigkeit unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. med. Türk nach Obernzell/Donau. Hier habe ich gleichzeitig Gelegenheit zur Mitarbeit in einer Landpraxis.

Meine weiteren Interessen liegen vorallem auf dem Gebiet der internen Medizin.

Mit vorliegender Dissertation ersuche ich um Zulassung zur medizinischen Promotion.

